

# VU Research Portal

## In het verleden behaalde resultaten bieden een garantie voor de toekomst

Peeper, D.S.

2009

### **document version**

Publisher's PDF, also known as Version of record

[Link to publication in VU Research Portal](#)

### **citation for published version (APA)**

Peeper, D. S. (2009). *In het verleden behaalde resultaten bieden een garantie voor de toekomst.*

### **General rights**

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal ?

### **Take down policy**

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

### **E-mail address:**

[vuresearchportal.ub@vu.nl](mailto:vuresearchportal.ub@vu.nl)

# In het verleden behaalde resultaten bieden een garantie voor de toekomst

prof. dr. D.S. Peeper - *Faculteit der Geneeskunde*



PROF. DR. DANIEL S. PEEPER

*IN HET VERLEDEN BEHAALDE RESULTATEN  
BIEDEN EEN GARANTIE VOOR DE TOEKOMST*

*Rede uitgesproken bij de aanvaarding van het ambt van bijzonder  
hoogleraar Functionele Oncogenomica,  
vanwege de Stichting het Nederlands Kanker Instituut,  
aan de faculteit der Geneeskunde van de Vrije Universiteit / VU medisch  
centrum,  
op 18 maart 2009.*





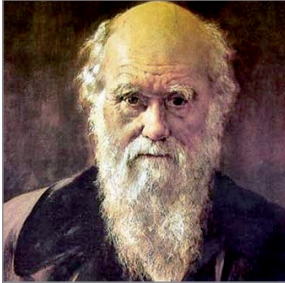
## Inhoudsopgave

Crisis .....	4
Budget .....	4
Hedgefondsen .....	5
Noodkrediet.....	6
Profit warning.....	6
100.000.000.000.000.....	7
Accountantsverklaring.....	8
Toeziethouders .....	8
Garantieregelingen .....	9
Domino-effect.....	11
Emerging strategies.....	11
Collateral damage .....	12
Nasdaq.....	12
Interventies .....	12
Milestones.....	13
Effecten .....	15
Piramidespel.....	16
Linksom of rechtsom .....	16
Investerings.....	17
Translatie.....	17
Balans .....	18
Kapitaalinjectie.....	19
Beleid .....	20
Eisenpakket.....	21
In het verleden behaalde resultaten bieden een garantie voor de toekomst.....	21
Krediet.....	22
Bonus .....	23
Referenties.....	26
Verantwoording figuren.....	28

Mijnheer de Rector, dames en heren,

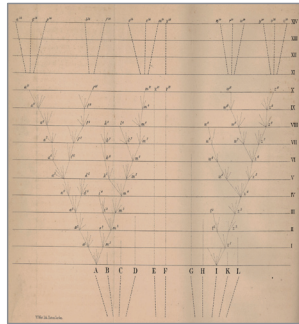
## Crisis

'De financiële wereld maakt een evolutionaire schok door die vergelijkbaar is met het begin van de ijstijd of de inslag van een komeet. Even ingrijpend als het moment waarop dinosaurussen plaats maakten voor zoogdieren. Investeringsbanken, hedgefondsen en private investeringsmaatschappijen zullen ten ondergaan', aldus de Schotse historicus Niall Ferguson in een recent interview in het NRC<sup>1</sup>. Een opmerkelijke uitspraak in het 200<sup>ste</sup> geboortjaar van Charles Darwin. Het is nu precies 150 jaar geleden dat hij



als eerste het optreden van natuurlijke selectie beschreef als drijvende kracht achter de evolutie<sup>2</sup>. De gebeurtenissen van het afgelopen jaar hebben aangetoond dat het concept van *Survival of the fittest* tentakels heeft die reiken tot ver buiten de biologie.

Het is onontkoombaar dat een lange reeks van willekeurige stapjes die worden geselecteerd en gefixeerd zodra ze functioneel voordeel opleveren, resulteert in complexe netwerken. Dat gaat lang goed, maar soms worden we geconfronteerd met een noodsituatie. In de economie spreken we dan van een kredietcrisis; bij de mens kan zo'n serie storingen uitmonden in een gezondheidscrisis. En kanker is daarvan een ellendige exponent. Parallellen tussen de kredietcrisis en het kankeronderzoek zullen vandaag een terugkerend thema zijn.



## Budget

Terwijl ik elke ochtend benieuwd om me heen kijk welke logo's er vandaag weer op de bankgebouwen prijken, denk ik even terug aan andere gebeurtenissen die we vooraf als goedkope fictie hadden bestempeld. Bijvoorbeeld aan de vliegtuigen die de *Twin Towers* en het *Pentagon* binnenvlogen; en aan het feit dat sindsdien *The war on Cancer* onder druk is komen te staan van

*The war on terror*, omdat die elke twee weken het jaarlijkse budget van het Amerikaanse *National Cancer Institute* opslokt<sup>3-5</sup>. Maar ik denk ook aan positievere gebeurtenissen, bijvoorbeeld aan die ándere inauguratie: die van een zoon van een Afrikaanse emigrant - ook een gebeurtenis die velen vooraf als fictie hadden afgedaan.

Ik zou me daarom zo maar kunnen voorstellen dat dit soort zaken u wat hebben afgeleid van even opmerkelijke gebeurtenissen in de moleculaire biologie. Ik sluit dan ook niet uit dat het u is ontgaan dat in diezelfde periode de erfelijke code van de mens is ontcijferd<sup>6,7</sup>; dat we een stukje huid met behulp van een paar genen kunnen omtoveren in stamcellen die nieuwe weefsels vormen<sup>8</sup>; en dat de eerste veelbelovende voorbeelden van specifieke therapie van kanker zich hebben aangediend<sup>9</sup>. Gebeurtenissen, die velen een decennium terug óók zouden hebben afgedaan als fictie - *science fiction* in dat geval.



Zoals Antoni van Leeuwenhoek, de uitvinder van de microscoop, meer dan driehonderd jaar geleden bijna dagelijks eencellige diertjes ontdekte (*'animalcules'* noemde hij ze)<sup>10</sup>, zo doen zijn collega's van vandaag nog even fundamentele vindingen. Helaas zorgen gebeurtenissen

zoals zojuist genoemd ervoor dat zelfs opzienbarende wetenschappelijke ontdekkingen niet altijd het acht uur journaal halen.



## Hedgefonds

Ter compensatie ga ik u vandaag meenemen op een kleine expeditie door de tumorcel. We gaan het hebben over de eigenschap waarmee tumorcellen zich onderscheiden van banken: het is erg lastig om ze te laten omvallen. Hun gedrag roept associaties op met dat van sommige hedgefonds: ze permitteren zich vele vrijheden, geven hun strategieën niet bloot, verstoren het systeem ten faveure van eigen gewin en veroorzaken geregeld een faillissement.

Ik zal trachten u een indruk te geven van de recente ontwikkelingen en uitdagingen in het kankeronderzoek. Aan de hand hiervan zal ik uiteen zetten hoe mijn leeropdracht, Functionele Oncogenomica, daar een bijdrage aan kan leveren. Gedurende mijn postdoctorale training bij dr. Mark Ewen en

professor David Livingston aan het *Dana-Farber Cancer Institute* in Boston heb ik één van de meest elementaire fundamenteën geleerd waarop mijns inziens elk onderzoek, of in dit geval betoog, zou moeten rusten, namelijk: *'What's the question?'*. Een misleidend simpele vraag, maar ó zo vaak over het hoofd gezien. Vandaag niet.

## Noodkrediet

Laten we beginnen met de vraag waarom kankeronderzoek nog steeds nodig is. Op 23 december 1971, ik was toen even oud als mijn zoon Gidon nu is, lanceerde de toenmalige president van de Verenigde Staten, Richard Nixon, de eerdergenoemde *War on cancer*, een soort noodkrediet met als doel het kankerprobleem



op te lossen<sup>11</sup>. Met vergelijkbare initiatieven zijn in de afgelopen decennia wereldwijd tienduizenden ambitieuze wetenschappers erin geslaagd de biologie van de tumorcel beter in kaart te brengen, risicofactoren te identificeren en de prognose van de patiënt beter in te schatten.

## Profit warning

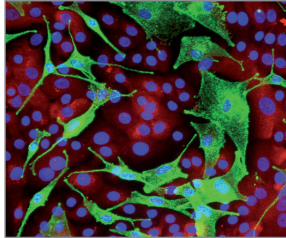
Er is ook enorme vooruitgang geboekt bij de behandeling van sommige typen tumoren. Maar bij veel vormen, zoals longkanker, is het nog wachten op een doorbraak. Zo heeft u onlangs nog op Teletekst kunnen lezen dat het aantal gevallen van kanker nog steeds toeneemt en dat de ziekte nu zelfs doodsoorzaak nummer één is in Nederland. De achtergrond hiervan is complex, maar wordt onder andere veroorzaakt door de vergrijzing: kanker is vooral ook een ouderdomsziekte. De *overall* sterfte aan kanker is in de afgelopen decennia dus niet zo dramatisch gedaald als velen hadden verwacht.

En daarmee is het doel evident: om te spreken met het hoofd Financiën van KWF Kankerbestrijding dat mij in 1994 een *Fellowship* uitreikte: 'Het doel van het KWF is om zichzelf op te heffen'. Nou had dat heden ten dage zo maar een uitspraak geweest kunnen zijn van de directie van een willekeurige grote bank, maar deze woorden van het KWF dient u toch echt in een ander perspectief te zien.

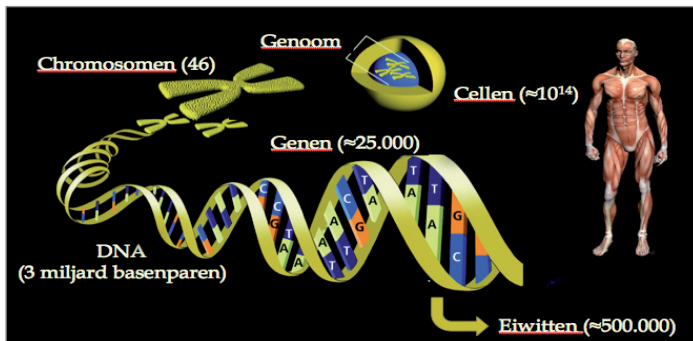


## 100.000.000.000.000

Waarom is dit probleem dan zo lastig op te lossen? De wetenschappers onder u kunnen nu desgewenst even mobiel wat e-mails beantwoorden: om niet al na vijf minuten de helft van mijn toehoorders te verliezen begin ik even bij het begin. De kern van het probleem is dat een volwassen individu is opgebouwd uit zo'n 100 biljoen cellen. Nou kon u zich een jaar geleden totaal geen voorstelling maken bij dit astronomische getal, maar met de bedragen die u dagelijks om de oren vliegen om de kredietcrisis te bezweren, weet u dat dit maar vier maal zoveel is als het aantal dollars dat vorig jaar op de kapitaalmarkt is verdampt – immers: op de beurs bieden in het verleden behaalde resultaten géén garantie voor de toekomst.



Deze cellen, waarvan er zo'n 100.000 in een centimeter gaan, zijn alle voortgekomen uit één enkele bevruchte eikel, met volledig behoud van de erfelijk informatie die daarin al aanwezig was. Cellen bekwamen zich tijdens de embryonale ontwikkeling in één van honderden specialisaties, zodat u een kloppend hart, ademde longen en denkende hersenen tot uw beschikking heeft, zodat u naar mij kunt luisteren of uw e-mail kunt beantwoorden – of misschien wel beide tegelijk.

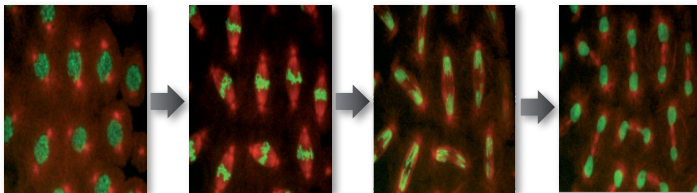


Elke cel bevat erfelijk materiaal in de vorm van drie miljard DNA-bouwsteentjes, G, A, T en C, die zijn georganiseerd in chromosomen. Aan elkaar geknoopt bereiken die in een volwassene een totale lengte van meer dan honderd maal de afstand van de aarde tot de zon. Chromosomen zijn opgebouwd uit genen, waarvan we er zo'n 25.000 hebben. De meeste hiervan

bevatten een code waarmee eiwitten worden samengesteld. Die worden in verscheidene vormen geproduceerd, zo'n 500.000 in totaal. Het zijn de eiwitten die structuur en functie geven aan onze cellen. Ze transporteren bijvoorbeeld zuurstof door het lichaam, laten onze spieren samentrekken of regelen de vermeerdering van cellen.

## Accountantsverklaring

Dat kopiëren van die miljarden DNA-bouwsteentjes bij celvermeerdering dient foutloos te geschieden. De celdeling vindt



daarom gefaseerd plaats. Na elk stadium dient er aan de cel een soort accountantsverklaring te worden afgegeven alvorens er met de volgende fase kan worden begonnen. Maar zelfs de grootste accountantskantoren kijken wel eens de andere kant op.

Een foutje dat zich onverhoopt in het DNA nestelt, is meestal onschuldig, maar kan de aanzet vormen tot het ontsporen van een gewone cel in een tumorcel. Immers, kanker is een genetische ziekte. Die mutaties, zoals we deze genetische veranderingen noemen, kunnen we overerven van onze ouders, maar ook na de geboorte verwerven. Ze kunnen bijvoorbeeld resulteren in de activatie van een normaal gen in een kankergen, een oncogen, een ontdekking die 20 jaar geleden goed was voor de Nobelprijs<sup>12</sup>. Oncogenen, we kennen er nu enkele honderden, zorgen ervoor dat een tumorcel zich in vergelijking met de normale cel waaruit hij is ontstaan, vaker vermeerdert en langer overleeft.

## Toezichhouders

Nog maar drie minuten geleden vroegen velen van u zich af waarom het kankerprobleem zo lastig is op te lossen. Gezien de complexiteit van deze processen kan ik me voorstellen dat u zich nu achter het oor krabt en vraagt: 'Waarom gaat het eigenlijk zo vaak goed?' Die informatieoverdracht tijdens celvermeerdering gaat dus soms gepaard met fouten. Dan wordt er in het DNA bijvoorbeeld op de plaats van een G per ongeluk een A ingebouwd. Dat kan spontaan gebeuren, maar de kans op zo'n foutje wordt aanzienlijk vergroot door schadelijke invloeden van buitenaf. Onze

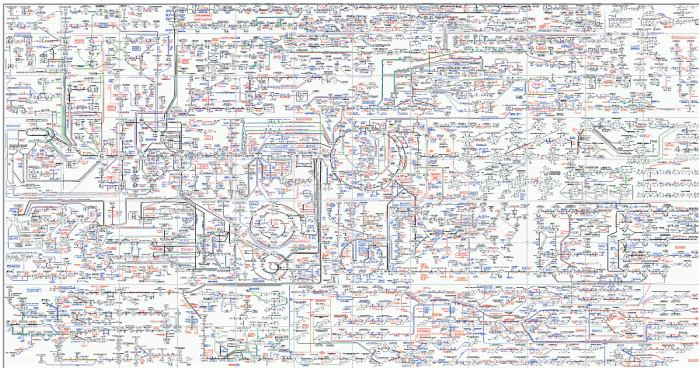


kinderen Michal en Gidon, die beiden nog heel veel celdelingen tegoed hebben, weten al dat ze zich goed moeten insmeren om zich te beschermen tegen de kwalijke effecten van zonlicht, om DNA schade te voorkómen. En dat het slecht is om te roken en belangrijk om gezond te eten, om dezelfde reden. Maar omdat we allemaal wel eens zondigen, is het goed om te weten dat onze cellen

beschikken over actieve DNA-reparatiediensten, die verreweg de meeste fouten herstellen. Ziet u ze maar als de toezichthouders van ons erfelijk materiaal; gelukkig nemen deze controleurs hun verantwoordelijkheid wél serieus. Defecten in ons DNA-herstelmechanisme dragen in belangrijke mate bij aan de ontsporing van een gezonde cel in een tumorcel.

## Garantieregelingen

In het uitzonderlijke geval dat een fout in het DNA, met name in kanker-veroorzakende genen, niet wordt hersteld, beschikt de cel over extra veiligheidskordons om te voorkómen dat hij op hol slaat. Waarmee we zijn aanbeland bij een belangrijke focus in mijn laboratorium: hoe zijn cellen beschermd tegen kwaadaardige veranderingen? Eiwitten vormen complexe, nauwkeurig op elkaar



afgestemde netwerken – ik toon u hiervan een sterk vereenvoudigd voorbeeld. Als hieraan lukraak schade wordt toegebracht door mutaties raakt het netwerk meestal defect en gaat de cel dood. Dat gebeurt dagelijks talloze malen, desastreus voor de cel,

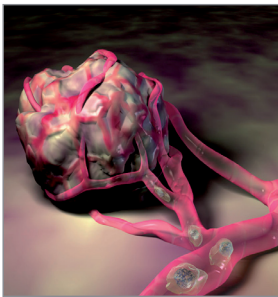
maar goed voor u. Slechts sporadisch ontstaan er veranderingen die de cel aanzetten tot vermenigvuldiging.

Maar dan treden er garantieregelingen in werking, in vaktermen: 'tumor suppressie' mechanismen. Tumor suppressor genen remmen de celgroei. Vaak gaat het hierbij om zogenaamde 'recessieve' genen. Voor de goede orde: hieronder wordt niet een set genen verstaan die wordt geactiveerd tijdens een recessie. Nee, tumor suppressors worden aangeschakeld in situaties waarin de cel wordt geconfronteerd met stress. Ze vormen de pijlers van de garantieregelingen die ons beschermen tegen kanker, op verschillende niveaus.

Ik geef twee voorbeelden. Familie en vrienden, zet u even schrap, we zetten een tandje bij. Eén garantieregeling behelst de reactie van een cel op de mutatie van een oncogen. In zo'n beginnende tumorcel worden dan tumor suppressors geactiveerd die als een noodrem fungeren. Er wordt dus tegelijkertijd op het gaspedaal getrapt en aan de handrem getrokken. Bij die cellen gaat dat net zo, alleen de rook moet u er even bij denken. Deze respons noemen we *senescence*, een langdurige groeistop. *Senescence* voorkomt dus dat een beginnende tumorcel zich kan vermenigvuldigen.



Een andere garantieregeling die ik hier wil noemen is relevant voor het vermogen van tumoren om uit te zaaien (metastaseren). Terwijl de primaire tumor doorgaans chirurgisch verwijderbaar is, geldt dat in mindere mate voor metastasen. Die worden vaak in een laat stadium gedetecteerd, nadat ze al schade hebben toegebracht aan weefsels en organen. Nu is het zo dat normale cellen goed gedijen in hun natuurlijke omgeving. Maar zodra een cel via het bloed en lymfebanen aan de wandel gaat, treedt een andere garantieregeling in werking. Deze noemen we *anoikis*, klassiek Grieks voor dakloos. Dit benoemt het proces van actieve celdood als een cel terecht



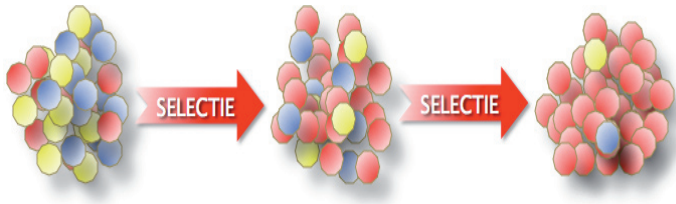
van actieve celdood als een cel terecht

komt in een vreemde omgeving. En omdat een dode cel geen tumor of metastase kan vormen, spreken we ook hier van een tumor suppressie mechanisme.

Hiermee heb ik twee voorbeelden geschetst die in mijn onderzoeksgroep bestudeerd worden, maar er is een dozijn barrières die tezamen voorkómen dat cellen met mutaties onmiddellijk veranderen in tumorcellen.

## Domino-effect

Hoe slagen tumorcellen er dan kennelijk tóch in, deze garantieregelingen te omzeilen? Zoals ik eerder aangaf, hebben ze vaak moeite de foutjes in hun DNA te herstellen, met een domino-effect tot gevolg. Hun genoom raakt instabiel en bij elke volgende celdeling raken er meer genen gemuteerd. Met uiteindelijk een lek in zo'n garantieregeling tot gevolg. De desbetreffende tumorcel verwerft dan een selectief voordeel en groeit uit via Darwiniaanse selectie. Zo saboteren mutaties in groeiremmende genen de



noodrem, met als gevolg dat tumorcellen zich blijven vermeerderen. En metastaserende tumoren hebben bijna altijd mutaties die ze beschermen tegen celdood, zodat ze langer overleven.

## Emerging strategies

Die tumor suppressie mechanismen fungeren dus als garantieregelingen, en ze zijn altijd, en vaak met meerdere tegelijk, defect in tumoren. Een belangrijke taak van ons is om deze netwerken te ontrafelen. In de periode dat ik promovendus was bij dr. Alt Zantema en professor Lex van der Eb in Leiden ging dat nog gen voor gen. Maar met 25.000 genen in ons genoom biedt zelfs verlenging van het promotieonderzoek weinig soelaas. En zo gebeurde het dat professor René Bernards, in wiens groep in het NKI ik mijn tweede postdoctorale onderzoek heb verricht, tijdens een 'borrel-brainstorm' het idee opperde om iets nieuws te proberen: genoom-brede functionele *screens*. Genoom-breed: om al onze 25.000 genen tegelijk in één experiment te testen; functioneel: verwijzend naar de manier waarop we nieuwe kanker-veroorzakende genen in handen wilden krijgen (op basis van hun functie); en *screen* refereert aan een systematische zoektocht. We waren één van de eersten in de wereld die met deze methode succesvol waren en zo nieuwe oncogenen ontdekten<sup>13</sup>.

Die *screens* vond ik fascinerend en ik heb ze sindsdien niet meer losgelaten. Ze vormen dan ook de basis voor mijn leeropdracht.

Functionele Oncogenomica heeft tot doel genen te identificeren en te karakteriseren die een essentiële bijdrage leveren aan de initiatie en progressie van tumoren. Dit verschaft belangrijke informatie over de verschillen tussen normale en tumorcellen en is onontbeerlijk voor de verbetering van diagnose en prognose, als ook voor het vinden van nieuwe aangrijpingspunten voor therapie. Zo speelt het een fundamentele rol bij de ontwikkeling van *personalized medicine*, een behandeling van patiënten op maat, op basis van persoonlijke DNA-, RNA- en eiwitprofielen<sup>14</sup>. Deze worden met een almaar toenemende snelheid en accuratesse bepaald met behulp van zeer geavanceerde technieken.

## Collateral damage

Het nemen van de functie als uitgangspunt voor de identificatie van deze genen is cruciaal, omdat we slechts van een beperkt deel weten welke functie ze vervullen, en of ze een rol spelen bij kanker. Dit probleem wordt treffend geschetst door een recente grootschalige analyse door onderzoekers van het *Johns Hopkins Cancer Center*<sup>15</sup>. Die wees uit dat veel tumoren wel honderd genetische veranderingen herbergen. Echter, het meeste van deze schade betreft genen die niet daadwerkelijk hebben bijgedragen tot het ontstaan of de expansie van de tumor. Net als de ondernemingen die niet zélf hebben bijgedragen aan het ontstaan van de financiële crisis maar er wel door worden geraakt. *Collateral damage*.

## Nasdaq

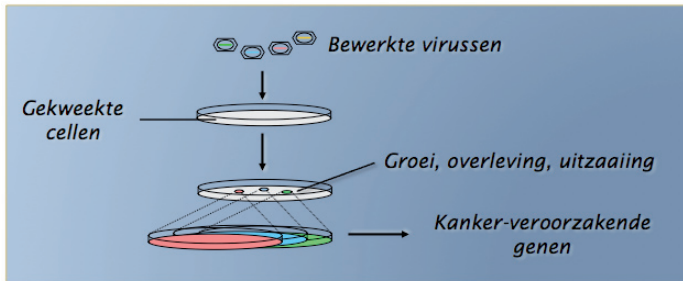
Er is dus slechts een gering aantal genen dat na mutatie een normale cel daadwerkelijk laat ontsporen in een tumorcel. We noemen deze genetische boosdoeners *driver* genen<sup>16</sup>. Van genen die normaal gesproken al betrokken zijn bij celvermeerdering is het niet verwonderlijk dat ze na mutatie de cel aanzetten tot voortdurende vermeerdering. Maar van andere *driver* genen doet de normale functie geenszins vermoeden dat ze ook nog een tweede leven, een schaduwzijde hebben. Net als dat van de voormalige topman van de *Nasdaq*.

## Interventies

Momenteel wordt bij de behandeling van kanker nog niet één procent van onze 25.000 genen gebruikt als aangrijpingspunt. Met het ontcijferen van de menselijke genetische code is nu het moment aangebroken om de volgende horde te nemen: het



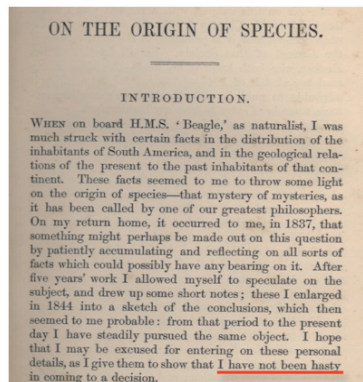
identificeren van de kankerveroorzakende genen. Onze *screens* lenen zich hier bij uitstek voor. We beschikken over verscheidene tests die in celkweekschaltjes kunnen worden uitgevoerd. Zo kunnen we bijvoorbeeld onderzoeken welke van onze genen cellen aanzetten tot vermenigvuldiging, langer laten overleven of laten uitzaaien.



Hiertoe plaatsen we interventies in de garantieregelingen van de cel. Met behulp van speciaal bewerkte virussen introduceren we stukjes genetisch materiaal in gekweekte cellen: bij *gain-of-function screens* worden genen geactiveerd, bij *loss-of-function screens* worden genen geremd. De systematische en grootschalige aanpak stelt ons in staat niet slechts individuele genen op te sporen maar om complete signaalnetwerken bloot te leggen.

## Milestones

Nadat René Bernards mij in 2000 in de gelegenheid stelde om een door het NKI aangeboden junior groepsleiderpositie te accepteren kon ik, gesteund door een subsidie van KWF Kankerbestrijding, deze onderzoekslijn verder uitbouwen. Mijn promovendi van het eerste uur, Benjamin Rowland en Liesbeth Vredeveld, isoleerden samen met analiste Sirith Douma snel nieuwe oncogenen. Benjamins werk leidde tot publicaties<sup>17,18</sup>, maar een heel enkele keer was de concurrentie ons te snel af. Waar Darwin liefst twintig jaar kon broeden op zijn vindingen alvorens het ter publicatie aan te bieden, is het tegenwoordig vaak een race tegen de klok. De onderzoeksgroep die Liesbeth te snel af was doopte het



desbetreffende oncogen 'Pokemon'<sup>19</sup>. U kent het wel, van de tekenfilms en het speelgoed. We konden een grijs moeilijk onderdrukken toen de onderzoekers aangeklaagd dreigden te worden voor het misbruiken van deze merknaam, nadat werknemers van het gelijknamige Japanse speelgoedbedrijf tot hun ontzetting op internet hadden gelezen dat 'Pokemon causes cancer'<sup>20</sup>.

Met financiële ondersteuning van onder andere de NWO Vidi- en Vici-programma's werd ik, vanaf 2005 als staflid aan het NKI, in staat gesteld mijn onderzoeksgroep verder uit te bouwen. Hoe tumorcellen *senescence* omzeilen vormt nog steeds een speerpunt van ons onderzoek. Dit kreeg een enorme stimulans toen op een dag professor Wolter Mooi het lab binnenliep. Hij had een presentatie van ons bijgewoond over *senescence* in gekweekte



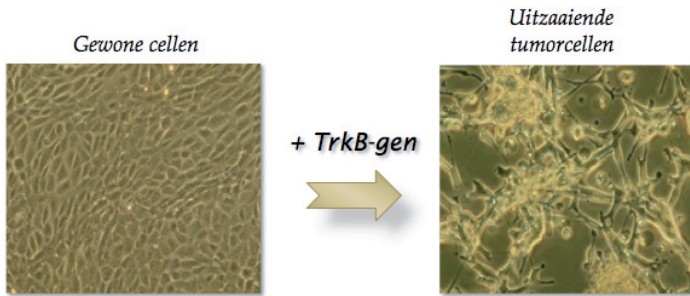
cellen en vroeg zich af of moedervlekken, die hij al jaren bestudeerde, wellicht dezelfde kenmerken vertonen. Dat leek mij inderdaad een interessante vraag. Promovendus Chrysiis Michaloglou, in samenwerking met Liesbeth Vredeveld en internationale partners, leverde vervolgens voor het eerst bewijs dat

*senescence* tumorgroei voorkomt<sup>21,22</sup>. De samenwerking met Wolter Mooi aan moedervlekken en melanoom is recent bekroond met de toekenning door KWF Kankerbestrijding van de Koningin Wilhelmina Onderzoeks-programma (KWO) prijs, ter grootte van 2 miljoen euro, die later dit jaar zal worden uitgereikt.

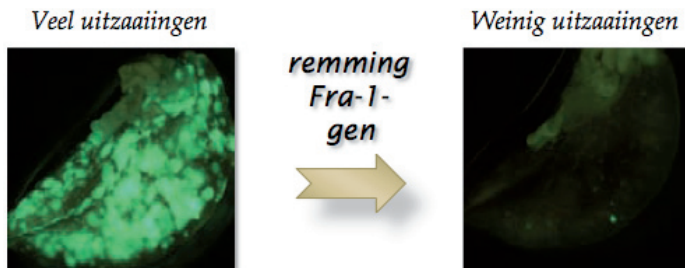
Thomas Kuilman in mijn groep heeft onlangs de rol van *senescence* bij het onderdrukken van kanker nog explicieter op de kaart gezet met een studie over het werkingsmechanisme ervan<sup>23,24</sup>. En ook Cornelia Homig, Gireesh Anirudhan en Katrin Meissl, en in het recente verleden Alexandre Prieur en Remco van Doorn, trachten op te helderen hoe *senescence* ons beschermt en hoe dit proces verstoord is geraakt in tumorcellen.

Metastasering van tumoren, met name hoe we dat kunnen blokkeren, vormt een tweede onderzoekslijn in mijn laboratorium. Ook hier hadden we de wind bepaald niet tegen en ontdekte Sirith Douma een gen, TrkB, dat na activatie gewone cellen verandert in metastaserende tumorcellen<sup>25</sup>. Met subsidies van KWF en de EU zijn Thos Geiger, Marjon Smit en Arantxa Rosado aan het onderzoeken of het corresponderende TrkB-eiwit een nieuw aangrijpingspunt voor therapie vormt. In een vervolgproject heeft Christophe Desmet onlangs een gen ontdekt, Fra-1, dat een





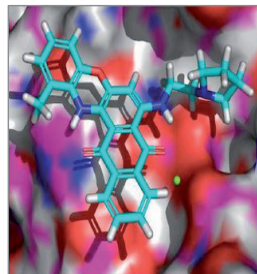
belangrijke rol speelt bij het uitzaaieren van borstkanker. Als we dit gen remmen, verliezen gekweekte borsttumorcellen bijna volledig hun metastaserende capaciteit. Daarnaast kunnen we op basis van



de activiteit van dit gen voorspellen of de patiënt een goede of slechte prognose heeft, met mogelijke consequenties voor de behandeling. De resultaten zien er dusdanig veelbelovend uit dat we met deze studie de vertaalslag naar de kliniek proberen te maken – een lange weg, maar we slaan 'm vol overgave in.

## Effecten

Wat heeft de Functionele Oncogenomica in 'the long run' nog in petto? Om te spreken met John Keynes, de invloedrijke Britse econoom uit de vorige eeuw: 'In the long run we are all dead'. Dus beperk ik me maar tot een enigszins overzienbare periode. Ik vertelde u al dat elke tumor ontstaat door toedoen van *driver* mutaties. Dat is vanuit klinisch perspectief belangrijk, omdat de remming van een gemuteerd oncogen kan leiden tot een groeistop of de dood van een tumorcel. Je zou kunnen zeggen dat de tumor verslaafd is geraakt aan het gemuteerde oncogen. *Oncogene addiction*



noemen we dat<sup>26</sup>. De eiwitproducten van deze genen vormen derhalve uitstekende aangrijpingspunten voor therapie. De effecten hiervan zijn dat ingegrepen kan worden op het niveau van de oorzaken van de ziekte, in plaats van de gevolgen. Hier zijn veelbelovende resultaten mee geboekt. Er zijn kleine moleculen en specifieke antilichamen waarmee in geselecteerde patiëntgroepen een effectieve klinische respons wordt bereikt die gepaard gaat met minder bijwerkingen dan bij de gangbare chemotherapie<sup>9</sup>.

## Piramidespel

Met het oplopen van genetische mutaties worden beginnende tumorcellen blootgesteld aan een aanzienlijke hoeveelheid schade en stress. Er komt dan een proces op gang dat wel wat weg heeft



van een piramidespel. Om die abnormale signalen op te vangen wordt in tumorcellen de activiteit van vele gewone genen aangepast. Zou dat niet gebeuren, dan zou de tumor het loodje leggen. Met andere woorden: de tumor raakt niet alleen

verslaafd aan de gemuteerde oncogenen, maar ook aan de activiteit van talloze normale genen. Dit principe wordt *non-oncogene addiction* genoemd<sup>27</sup>. Een piramidespel kan een grote hoogte bereiken, maar zodra de inleg stagneert, openbaart zich het wankel evenwicht en klapt het als een kaartenhuis in elkaar.

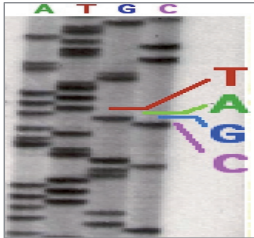
## Linksom of rechtsom

Er vindt dus selectie plaats voor die tumorcel die, linksom of rechtsom, het beste weet om te gaan met de crisis waarin hij zich bevindt. Een experimentele toepassing die de inleg van die piramidespelen blokkeert, is de *Synthetische lethaliteit screen*<sup>28</sup>. Die is gebaseerd op de genetische verschillen tussen normale en tumorcellen. Doel is om nu niet de gemuteerde, maar juist de gewone genen te remmen, waarvan de tumor afhankelijk is geworden. Die genen zitten natuurlijk ook in gezonde cellen, maar hun activiteit is anders dan die in tumorcellen. Het idee is dan ook dat remming van één of meer van deze genen resulteert in de dood van de tumorcel maar niet de gezonde cel. In mijn groep zijn

Christelle Lenain, Joanna Kaplon, Tristan Gallenne en Celia Vogel hard aan het werk om op deze manier specifieke aangrijpingspunten voor therapie te identificeren, gebruik makend van verschillen tussen gewone en tumorcellen in energiehuishouding, *senescence* en metastasering. Een fascinerende onderzoekslijn, maar uiteraard is veel vervolgonderzoek nodig voordat vindingen in de kliniek geïmplementeerd kunnen worden.

## Investeringsen

Door zijn grootschaligheid leunt dit soort onderzoek zwaar op de Bioinformatica. Waar ik als promovendus een paar dagen bezig was om met behulp van radioactiviteit en lange gelen de volgorden (sequentie) te bepalen van slechts enkele honderden DNA-bouwsteentjes, weten mijn promovendi niet eens meer wat een sequentiegel is en liggen er technieken om de hoek die voor onder de \$1000 en in *no time* al uw 3 miljard bouwsteentjes decoderen. Omdat de Bioinformatica



tevens een onmisbare bijdrage levert aan het blootleggen van signaleringsnetwerken van cellen, heeft het zich in rap tempo opgewerkt tot een onontbeerlijke pijler van de Functionele Oncogenomica. Maar ook van andere opkomende disciplines zoals *Systems biology* en diverse '-omics', zoals *proteomics* en *metabolomics*. Ik zou er dan ook voor willen pleiten te zoeken naar mogelijkheden om de samenwerking met de bioinformatici verder te stroomlijnen en een meer structureel karakter te geven. Daarnaast verdient het aanbeveling aankomende onderzoekers reeds tijdens hun studie een meer gedegen bio-informatische scholing aan te bieden.



## Translatie

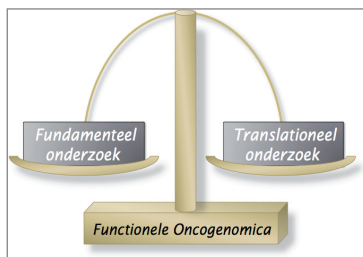
Kankeronderzoek is in hoge mate afhankelijk van externe financiering. Een opvallende trend hierbij is dat subsidieverstrekkingen steeds vaker verlangen dat onderzoek 'translationeel' is. Met andere woorden: dat onderzoeksresultaten liefst directe relevantie hebben voor de behandeling van de patiënt. Enerzijds onderschrijf ik dit van harte: de tijd is aangebroken dat we toepassingsgericht onderzoek kunnen doen, met een efficiency als nooit tevoren. Ik kan me zelfs voorstellen dat de maatschappij het onze plicht acht om deze mogelijkheid maximaal te benutten. Het

gevaar schuilt er echter in dat men hiervan een voorwaarde maakt voor toekenning van de subsidie.

Eenzelfde aarzeling heb ik bij de aan populariteit winnende subsidievoorwaarde dat de onderzoeker van tevoren inschat of het project maatschappelijke of economische relevantie zal hebben. Men loopt zo het risico dat de langetermijnvisie wordt vervangen door opportunisme en pragmatisme – waar hebben we dat toch eerder gezien? Wetenschappers dienen de ruimte te krijgen om ongebaande paden te bewandelen en waar nodig tegen de stroom in te roeien. Zonder het fundamentele onderzoek van natuurkundigen had u zojuist niet mobiel kunnen e-mailen.

Ik zou mijn hele rede kunnen vullen met voorbeelden van fundamenteel onderzoek dat onverwacht tot wezenlijke toepassingen heeft geleid. Denkt u ook maar aan de biologen die in de geisers van het *Yellowstonepark* micro-organismen hebben geïsoleerd. Deze '*animalcules*' maken hittebestendige enzymen die niet meer zijn weg te denken uit het hedendaagse onderzoek. Zonder deze vondst zouden de meeste erfelijkheidstests bijvoorbeeld niet uitgevoerd kunnen worden en was het Humane Genoom Project onmogelijk geweest. Het voorstel voor dit project had vandaag de dag echter niet voldaan aan de criteria voor diverse subsidies, en dat, terwijl de resultaten juist een enorme impact hebben gehad op de maatschappij, de gezondheidszorg én de economie. Ik zou de subsidieverstrekking daarom op willen roepen te waken zich al te zeer te fixeren op dergelijke voorwaarden.

## Balans



Deze twee kritische kanttekeningen nemen niet weg dat ik veel verwacht van translationeel onderzoek. Juist in de Functionele Oncogenomica is de balans die ik propageer terug te vinden: het is translationele research *pur sang*, omdat het klinisch relevante kennis kan opleveren en

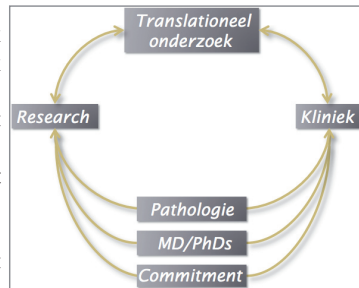
daarmee ook maatschappelijk waardevol is. Maar tegelijkertijd omhelst het fundamenteel onderzoek dat essentieel is om bijvoorbeeld nieuwe therapeutische targets te karakteriseren en te optimaliseren.

Met translationeel onderzoek kan dus een brug worden geslagen tussen research en kliniek. Drie zaken wil ik hierbij aanstippen die

de pijlers ervan kunnen verstevigen. Ten eerste is de klinische relevantie van onderzoeksresultaten iets wat traditioneel in een laat stadium wordt onderzocht, bijvoorbeeld door te kijken naar de mogelijk afwijkende activiteit van een bepaald gen in tumorweefsel. Dit gebeurt steeds in plezierige samenwerking met de collega's van de pathologie. Met het toenemen van de mogelijkheden voor translationeel onderzoek zou ik er echter voor willen pleiten dit, net als de interacties met de bio-informatici, verder te stroomlijnen. Ik denk met name aan het aanstellen van staf en ondersteunend personeel binnen de pathologie, die hun handen grotendeels vrij hebben om zich in te zetten voor structurele samenwerking met de research.

In de tweede plaats zie ik steeds meer mogelijkheden om de onderzoeksvraag ook om te draaien en niet te eindigen maar juist te beginnen met de klinische relevantie. Er is hierbij een cruciale rol weggelegd voor arts-onderzoekers, de MD/PhDs. Vanuit hun multidisciplinaire achtergrond zijn juist zij in staat de afstand tussen research en kliniek verder te verkleinen. Ook hier zullen meer structurele aanstellingen wind in de zeilen geven.

Ten derde vergt succesvol translationeel onderzoek wederzijds *commitment*. Ik pleit er niet voor dat alle klinici de pipet ter hand nemen, of dat de onderzoekers hun dagen in de OK slijten; wél dat ze wat vaker snuffelen in elkaars keuken. Ik denk bijvoorbeeld aan een programma dat met name promovendi de mogelijk-



heid biedt ook aan verschillende klinische aspecten van hun onderzoek blootgesteld te worden. Ik probeer dit nu op te zetten voor mijn onderzoeksgroep en verwacht dat een dergelijk initiatief de synergie tussen research en kliniek ten goede zal komen. Maar ook omgekeerd zijn er natuurlijk mogelijkheden om artsen beter bekend te maken met de onderzoeksprojecten.

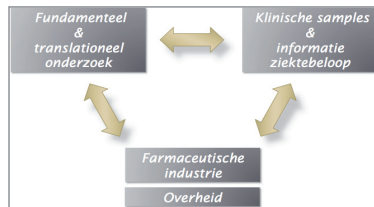
## Kapitaalinjectie

De ooit zo strakke grenzen tussen *academia* en de farmaceutische industrie vervagen in hoog tempo. Tegelijkertijd wordt er steeds meer toegepast onderzoek verricht door grote consortia. Een goed voorbeeld hiervan is het *Broad Institute*, een krachtig samenwerkingsverband van *Boston's Harvard University* en *MIT*. Dit instituut ontwikkelt op niet eerder vertoonde schaal

biomedische en bioinformatische methoden om grote hoeveelheden genomische data te verkrijgen en te analyseren. Eén focus is het identificeren van therapeutische aangrijpingspunten bij kanker. Het *Broad* instituut is tot stand gekomen mede dankzij een gift door de gelijknamige familie van meer dan een half miljard US\$. We zijn in Nederland gauw geneigd te zeggen dat zulke enorme bedragen niet gemakkelijk beschikbaar zijn. Aan de andere kant - we praten hier over een kapitaalinjectie die gelijk is aan het spaargeld dat de Nederlandse gemeenten en provincies hebben laten verdampen in de stoom van de IJslandse geisers.

## Beleid

Of dergelijke initiatieven nu realistisch voor ons zijn of niet, ik stel vast dat de Functionele Oncogenomica een stormachtige ontwikkeling doormaakt. Dat vraagt om duidelijke beleidskeuzes. Ik ben van mening dat, naast de aanhoudende noodzaak voor het uitvoeren van fundamenteel onderzoek, een focus op translationeel onderzoek niet langer een luxe, maar noodzaak is geworden voor academische instellingen. Met name voor de combinatie van fundamenteel en translationeel onderzoek enerzijds en de beschikbaarheid van klinische *samples* en informatie over ziektebeloop anderzijds, hebben zowel het NKI-AVL als het VUmc bewezen uitstekend te zijn uitgerust. Dit creëert een unieke niche voor kruisbestuiving bij het formuleren van klinisch relevante vragen, hetgeen onherroepelijk resulteert in verbeterde diagnostiek, prognostiek en behandeling. Ik ben dan ook bijzonder verheugd dat de afdeling Pathologie van de faculteit Geneeskunde van het VUmc bereid is geweest deze leerstoel bij haar onder te brengen en ik kijk er naar uit om samen de mogelijkheden die hierdoor worden geboden te benutten.



De farmaceutische industrie kan aan deze synergie tenminste twee dimensies toevoegen. Door samenwerkingsverbanden aan te gaan met de industrie kunnen onderzoeksinstituten niet alleen extra financiële bronnen aanboren, maar tevens de wetenschappelijke complementariteit die meer dan ooit bestaat, benutten. Eén en ander uiteraard onder strikte condities opdat onze onafhankelijkheid niet in het geding komt. Met name in de Verenigde Staten zijn voorbeelden te vinden van dergelijke succesvolle allianties.

Het is in dit verband te hopen dat ook de Nederlandse overheid haar verantwoordelijkheid neemt en het Research & Development budget, dat hier als enige land in Europa tien jaar lang is bevroren<sup>29</sup>, weer vergroot. Stimulatie van de kenniseconomie zal als een belangrijke katalysator kunnen fungeren bij het herstel van de gehele economie.

## Eisenpakket

Het succes van wetenschappelijk onderzoek wordt onder meer afgemeten aan het vermogen te publiceren in internationale vaktijdschriften. Echter, hieraan worden voortdurend hogere eisen gesteld. Ons onderzoek dient met name een steeds meer multidisciplinair karakter te hebben om tegemoet te komen aan het zware eisenpakket. Hiermee wordt van onderzoekers het uiterste gevergd en steeds vaker is samenwerking met collega's binnen en buiten het lab noodzakelijk, soms zelfs in de vorm van een groot consortium. Deze ontwikkeling kan op gespannen voet komen te staan met het traditionele uitgangspunt dat met name promovendi aan het eind van de rit een brevet van onafhankelijkheid en zelfstandigheid dienen af te geven; met eerste auteur-publicaties die natuurlijk liefst van topkwaliteit zijn. Het lijkt me tijd om dit systeem kritisch tegen het licht te houden en een duidelijker kader te scheppen waarin de belangen van zowel de onderzoekers in opleiding als de onderzoeksgroep én de wetenschap worden gewogen.

## In het verleden behaalde resultaten bieden een garantie voor de toekomst

In sneltreinvaart worden de genetische veroorzakers van kanker ontmaskerd. Zelfs in een academische omgeving zijn we nu in staat aangrijpingspunten voor specifieke therapie te identificeren. Daarmee slaan we een belangrijke brug naar de kliniek. Wat we hebben geleerd is dat tumorcellen in hoge mate complex zijn. Desondanks lichten vaak dezelfde signaalroutes op die gemuteerd zijn. Zo'n genetische *roadmap* wijst ons de weg naar nieuwe therapeutische targets. Tegelijkertijd kan deze vingerafdruk worden gebruikt om tumoren in te delen naar hun specifieke afwijkingen en beginnen zich daarmee de contouren van *personalized medicine* af te tekenen. Ook de farmaceutische industrie staat niet stil: die test dagelijks honderdduizenden kleine moleculen op hun tumorremmende activiteit.

Zoals de misstanden in de financiële wereld aan banden zullen worden gelegd met strengere regels, zo zullen wij proberen onze nieuwe technieken aan te wenden om tumorcellen beter in toom

te houden. Zullen de biologen of de economen de meeste vorderingen maken? Om Isaac Newton te parafaseren: 'Het gedrag van cellen is beter te voorspellen dan dat van mensen.' Hoe het ook zij, het KWF zal zich voorlopig nog niet kunnen opheffen, de weg naar complete beheersing van de ziekte zal nog veel menselijke inspanning en financiële injecties vergen. Maar gezien de enorme vooruitgang die nu elke dag wordt geboekt, denk ik dat er meer dan ooit aanleiding is om te stellen, dat in het verleden behaalde resultaten garantie bieden voor de toekomst.

## Krediet

Gekomen aan het eind van mijn rede wil ik het nog één keer over krediet hebben.

Het College van Bestuur van de Vrije Universiteit, de Raad van Bestuur van het VU medisch centrum en de Raad van Bestuur van het NKI-AVL ben ik zeer erkentelijk voor deze benoeming en het in mij gestelde vertrouwen.

Professor Berns, Ton, ik dank je voor de mogelijkheden die je me door de jaren hebt geboden. Onze interacties zijn altijd inspirerend en plezierig, en ik hoop er in de toekomst nog vele met je te hebben.

Hoogleraren Meijer, Chris en Gerrit, ik ben jullie zeer erkentelijk voor het enthousiasme en de gastvrijheid om deze leerstoel te realiseren. Ik kijk ernaar uit om het reeds bestaande samenwerkingsverband tussen mijn onderzoeksgroep en de vakgroep Pathologie verder uit te bouwen.

Professor Bernards, René, ik dank je voor de uitstekende en prettige leerschool en voor de vele mogelijkheden die ook jij me hebt geboden. Je beschikt over veel *driver* genen – nu overdrachtelijk bedoeld – en je ambities reiken nog steeds tot grote hoogte. Je gaat daar soms wel wat ver in, zoals bij het ontwerp van je nieuwe lab: als men na een bezoekje aan jou op de zevende verdieping met de lift terug naar beneden wil, is dat onmogelijk: vanaf jouw lab kan je alleen maar verder omhoog.

Professor Mooi, Wolter, ik ben nog steeds blij dat je een kleine tien jaar geleden het lab binnenliep met de vraag of ik samen wilde werken aan een heel interessant idee. Ik koester onze samenwerking zeer, omdat we elkaar denk ik wetenschappelijk uitstekend aanvullen. Een prachtig voorbeeld dat translationeel onderzoek niet alleen nuttig maar ook plezierig en leerzaam kan zijn, ook vanwege je enorme gedrevenheid en indrukwekkende



kennis van geschiedenis, muziek en cultuur, en niet in de laatste plaats je treffende uitdrukkingen.

Former and current lab members: I would not be standing here without the major efforts you've been making over the last decade. Thanks to the dedication and enthusiasm of you all we've been able to discover a few small pieces of the big puzzle. Every day, I look forward to work together with you towards the next exciting finding.

De vele collega's op het NKI-AVL, onder wie professor Maarten van Lohuizen en de overige leden van de vakgroep Moleculaire Genetica, ben ik dankbaar voor het creëren van een prettige en stimulerende omgeving, die me soms terug doet denken aan die in Boston en die het mogelijk maakt om op een efficiënte wijze uitdagende doelen te verwezenlijken.

KWF Kankerbestrijding en NWO ben ik zeer erkentelijk voor de vele miljoenen guldens en euro's essentiële onderzoekssubsidie die sinds het begin van mijn promotie-onderzoek tot de dag van vandaag -en ik hoop ook nog morgen- aan mij zijn toevertrouwd.

Papa en mama, het is fantastisch dat jullie beiden deze dag mee kunnen maken. En papa, het feit dat we vandaag ook je 70<sup>e</sup> verjaardag vieren zet een gouden lijstje om deze dag. Ik dank jullie voor de warmte, vrijheid en support door de jaren heen. Ik hoop dat we daar nog lang met z'n allen, ook met Lisa en Ron en de kinderen, van kunnen genieten.

Yael, dat ik hier vandaag sta is natuurlijk ook mede dankzij jouw jarenlange steun. 15 jaar geleden bedankte ik je in mijn proefschrift voor de glimlach die je tevoorschijn wist te toveren ook als ik drie uur later dan aangekondigd thuiskwam, omdat m'n experiment weer eens was uitgelopen. De pipetten heb ik inmiddels ingeruild voor het toetsenbord. Die kan je gelukkig 's avonds ook thuis gebruiken. Samen op onze computers werken aan weerszijden van de huiskamer is heel leuk. Ik hoop nog veel e-mailtjes van je te ontvangen of ik nog thee wil.

Lieve Gidon en Michal, jullie zijn het allermooiste wat een mens zich kan wensen. Als jullie wat groter zijn en nog eens teruglezen wat ik vandaag allemaal revolutionair en geavanceerd heb genoemd zullen jullie vast hard lachen.

## **Bonus**

Wat zou een kredietcrisis zijn zonder bonus..... Gidon en Michal, omdat jullie je vandaag voorbeeldig hebben gedragen mogen jullie

tot slot luisteren naar jullie meest favoriete liedje [*Ha, ha, m'n vader die is gek* – Kinderen voor kinderen].

~

Hiermee is mijn rede dan meteen in een gezond kritisch perspectief geplaatst, zo kenmerkend voor de wetenschap. Jongens, met mijn aanstelling als bijzonder hoogleraar, mogen jullie vanaf nu zelfs zingen 'Mijn vader is bijzonder gek'.

Ik heb gezegd.



## Referenties

- <sup>1</sup> Ferguson, N. in *NRC Handelsblad* (2008, 31 december).
- <sup>2</sup> Darwin, C., *On the Origin of Species by Means of Natural Selection, or the Preservation of Favoured Races in the Struggle for Life.* (1859).
- <sup>3</sup> U.S. war costs in Iraq up-budget report (Reuters, 2008, 23 januari).
- <sup>4</sup> A snapshot of the NCI budget, National Cancer Institute (2007).
- <sup>5</sup> Weiner, R., Berg, P. Reduced funds for cancer is cost of Iraq in *The San Diego Union-Tribune* (2008, 18 april).
- <sup>6</sup> The human genome. *Science* 291 (2001).
- <sup>7</sup> The human genome. *Nature* 409 (2001).
- <sup>8</sup> Takahashi, K. & Yamanaka, S., Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell* 126, 663-676 (2006).
- <sup>9</sup> Hait, W.N. & Hambley, T.W., Targeted cancer therapeutics. *Cancer research* 69, 1263-1267 (2009).
- <sup>10</sup> Leven en werk van Antoni van Leeuwenhoek, Archief gemeente Delft (1980).
- <sup>11</sup> National Cancer Act (National Cancer Institute, V.S., 1971).
- <sup>12</sup> [http://nobelprize.org/nobel\\_prizes/medicine/laureates/1989/index.html](http://nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1989/index.html).
- <sup>13</sup> Peeper, D.S. *et al.*, A functional screen identifies hDRIL1 as an oncogene that rescues RAS-induced senescence. *Nat Cell Biol* 4, 148-153 (2002).
- <sup>14</sup> Yeatman, T.J., Mule, J., Dalton, W.S., & Sullivan, D., On the eve of personalized medicine in oncology. *Cancer research* 68, 7250-7252 (2008).
- <sup>15</sup> Wood, L.D. *et al.*, The genomic landscapes of human breast and colorectal cancers. *Science* 318, 1108-1113 (2007).
- <sup>16</sup> Liu, E.T., Functional genomics of cancer. *Curr Opin Genet Dev* 18, 251-256 (2008).
- <sup>17</sup> Rowland, B.D., Bernards, R., & Peeper, D.S., The KLF4 tumour suppressor is a transcriptional repressor of p53 that acts as a context-dependent oncogene. *Nat Cell Biol* 7, 1074-1082 (2005).
- <sup>18</sup> Rowland, B.D. & Peeper, D.S., KLF4, p21 and context-dependent opposing forces in cancer. *Nat Rev Cancer* 6, 11-23 (2006).
- <sup>19</sup> Maeda, T. *et al.*, Role of the proto-oncogene Pokemon in cellular transformation and ARF repression. *Nature* 433, 278-285 (2005).
- <sup>20</sup> Simonite, T., Pokémon blocks gene name. *Nature* 438 (2005).
- <sup>21</sup> Michaloglou, C. *et al.*, BRAFE600-associated senescence-like cell cycle arrest of human naevi. *Nature* 436, 720-724 (2005).
- <sup>22</sup> Mooi, W.J. & Peeper, D.S., Oncogene-induced cell senescence: halting on the road to cancer. *N Engl J Med.* 355, 55-64 (2006).
- <sup>23</sup> Kuilman, T. *et al.*, Oncogene-induced senescence relayed by an interleukin-dependent inflammatory network. *Cell* 133, 1019-1031 (2008).
- <sup>24</sup> Kuilman, T. & Peeper, D.S., Senescence-messaging secretome: SMS-ing cellular stress. *Nat Rev Cancer* 9, 81-94 (2009).
- <sup>25</sup> Douma, S. *et al.*, Suppression of anoikis and induction of metastasis by the neurotrophic receptor TrkB. *Nature* 430, 1034-1039 (2004).

- <sup>26</sup> Weinstein, I.B., Cancer. Addiction to oncogenes--the Achilles heal of cancer. *Science*. 297, 63-64. (2002).
- <sup>27</sup> Luo, J., Solimini, N.L., & Elledge, S.J., Principles of cancer therapy: oncogene and non-oncogene addiction. *Cell* 136, 823-837 (2009).
- <sup>28</sup> Kaelin, W.G., Jr., The concept of synthetic lethality in the context of anticancer therapy. *Nat Rev Cancer* 5, 689-698 (2005).
- <sup>29</sup> Nederland in de versnelling - De 2e jaarlijkse foto van de Kennis-investeringsagenda (KIA) 2006 – 2016, werkgroep KIA van het Innovatieplatform: Alexander Rinnooy Kan, R.D., Gerard Kleisterlee, Kees Tetteroo, 2009.

## Verantwoording figuren

Pagina:

4-(boven) [www.biology-blog.com](http://www.biology-blog.com); (onder) [darwin-online.org.uk](http://darwin-online.org.uk)

5-(links) [www.timothyministries.org](http://www.timothyministries.org); (rechts) [microscopy-uk.org.uk](http://microscopy-uk.org.uk)

6-National Cancer Institute, V.S.

7-(boven) [www.gelifesciences.com](http://www.gelifesciences.com); (onder) Beschikbaar gesteld door dr. Ron Kerkhoven

8-yokogawa.com

9-(onder) Biochemische netwerken - Roche

11-(onder) Beschikbaar gesteld door dr. Ed Conway

13-(onder) Uit: Darwin, C., *On the Origin of Species by Means of Natural Selection, or the Preservation of Favoured Races in the Struggle for Life* (1859)

14-Beschikbaar gesteld door prof. Wolter Mooi

15-[www.biology.arizona.edu](http://www.biology.arizona.edu)

16-[www.ianandwendy.com](http://www.ianandwendy.com)

17-(rechts) [www.thescientist.com](http://www.thescientist.com)

Overige figuren, cartoons en foto's van experimenten heb ik zelf of zijn in mijn laboratorium vervaardigd

Foto's zijn gemaakt door Andor Kranenburg

Ik dank professor Wolter Mooi en dr. Remco van Doorn voor hun commentaar.

