

Prof.dr. Martine J. Jager

Reis door de wereld van het oog



Universiteit
Leiden

Bij ons leer je de wereld kennen

Reis door de wereld van het oog

Oratie uitgesproken door

Prof.dr. Martine J. Jager

bij de aanvaarding van het ambt van hoogleraar in de
Oogheelkunde, in het bijzonder het Oogmelanoom,
aan de Universiteit Leiden,
op maandag 25 april 2016



**Universiteit
Leiden**

Mijnheer de Rector Magnificus, leden van de Raad van Bestuur van het Leids Universitair Medisch Centrum, zeer gewaardeerde toehoorders,

Vorig jaar hebt u allen de gelegenheid gehad te participeren in de Nationale Wetenschapsagenda, die belangrijk gaat worden bij de planning van het wetenschappelijk onderzoek in Nederland: u kon vragen stellen over onderwerpen waar u onderzoek naar wil laten verrichten. Er zijn veel vragen gesteld over gezondheid, zoals: "Hoe gaat kennis van genetica een rol spelen in het begrijpen van, screenen op en behandelen van (zeldzame) ziekten? Hoe kunnen we nieuwe geneesmiddelen en -wijzen ontwikkelen om zo vitaal en gezond mogelijk te blijven?". En nog een vraag: "Elke tumor is anders: hoe kunnen we de ziekte kanker goed genoeg begrijpen om een behandeling voor elke vorm ervan te kunnen ontwikkelen?".

Veel onderzoek vindt plaats in de universitaire medische centra, die snel hebben gereageerd met een Nationaal Plan Academische Geneeskunde. Hierin wordt ingegaan op preventie, vroege detectie, individuele zorg (bekend als personalized medicine) en betaalbaarheid. Ik haal aan: "Wetenschappelijke samenwerking en innovatie zijn de sleutelwoorden om de beschikbare middelen zo efficiënt en effectief mogelijk in te zetten. Alleen langs deze weg zijn we in staat in Europa bovengemiddeld te blijven presteren en in de mondiale wetenschappelijke top te excelleren." Nederland is qua oppervlak een klein land, maar internationaal spelen we actief mee, en vooral onze Academische centra zoals het LUMC zorgen voor een internationaal hoogstaande wetenschappelijke output.

In de komende drie kwartier ga ik u wat vertellen over enkele onderwerpen die in het kader van de Nationale Wetenschapsagenda aan de orde komen, en die betrekking hebben op het oog en het onderwerp van mijn aanstelling, het oogmelanoom. De afdeling Oogheelkunde van het LUMC is door de Nederlandse Federatie van Universiteiten erkend als Center of Excellence voor de behandeling van oogmelanoom, en bij toprefe-

rente zorg hoort onderzoek. We vragen ons af: wat doen we goed, wat kunnen we beter doen? Ik zal ingaan op het belang van onderwijs en van samenwerking, ook de internationale samenwerking. Daarna zal ik de speciale kenmerken van het oog bespreken, en de wijze waarop het oog niet alleen tumorgroei in het oog maar ook de groei van uitzaaiingen elders in het lichaam kan beïnvloeden. Na afloop hoop ik dat u begrijpt dat het oog een bijzondere plaats inneemt met betrekking tot ons immuunsysteem, en dat dat belangrijk is voor tumoren, weefseltransplantaten en ook infectieziekten in het oog. Ik hoop uw ogen daarvoor te openen.

Het uveamelanoom

Het oogmelanoom is een zeldzame aandoening, en komt voor als tumor op het oog, het conjunctiva melanoom, en binnenin het oog, het uveamelanoom. Over deze tumor gaat mijn verhaal. Deze tumor heet uveamelanoom, omdat hij kan ontstaan in de uvea, het druifvlies: dit bestaat uit het regenboogvlies of de iris, het corpus ciliare waar ons oogvocht wordt gemaakt en de choroidea of vaatvlies. In deze drie plekken zitten, net als in de huid, melanocyten, pigmentcellen, die kwaadaardig kunnen ontaarden. Mensen met een lichte huid en blauwe ogen hebben niet alleen een verhoogd risico op huidmelanoom, maar ook op het uveamelanoom. Deze oogtumor treft jaarlijks 200 mensen, meestal tussen de 50 en 70 jaar oud, maar komt soms ook bij jongere mensen voor. Graag stel ik mevrouw A aan u voor. Zij is 43 jaar oud, heeft kinderen. Vier jaar geleden zag zij minder en is er door haar oogarts een uveamelanoom bij haar gevonden. Zij is direct doorgestuurd naar het LUMC. Onze specialisten (oogartsen, radiologen) kunnen de tumor in het oog goed behandelen. De tumor is bestraald met een radioactief schildje en mevrouw ziet 90% met het behandelde oog; de tumor is zo goed als verdwenen. Mevrouw A ontwikkelde recent één metastase in de lever, gelukkig door halfjaarlijkse screening op tijd gevonden. Met radiofrequente bestraling is deze ene metastase behandeld. Maar wat kunnen we voor haar doen als ze nog meer uitzaaiingen krijgt? Helaas ontwikkelt een derde tot de helft van de patiënten op een dag uitzaaiingen en

voor de meeste patiënten bestaat nog geen behandeling. Heel soms is radiofrequente bestraling, leverresectie of leverperfusie met chemotherapie mogelijk, maar vaak zijn de uitzaaiingen niet gevoelig voor bestaande middelen.

Wat opvallend is dat Mevrouw A jong is, en verder blijkt haar vader te zijn behandeld aan darmkanker, haar moeder aan huidmelanoom, zij heeft blauwe ogen en op haar huid veel nevi. Waarom heeft zij een oogmelanoom?

Dit doet mij terugdenken aan een vraag uit de nationale Wetenschapsagenda: “Hoe gaat kennis van genetica een rol spelen in het begrijpen van ziekten? Een tweede vraag was “hoe kunnen we de ziekte kanker goed genoeg begrijpen om een behandeling voor elke vorm ervan te kunnen ontwikkelen?”

Reizen in de wereld

Deze ene patiënt geeft aan dat we al veel kunnen, maar nog meer moeten leren over de genetica, het biologische gedrag van de tumor, en het ontwikkelen van goede behandelingen. We kennen het gen dat een rol speelt bij moeder en dochter nog niet, we weten niet waarom deze mevrouw op haar 39^e al een oogmelanoom had. Onderzoek is moeilijk als je met kleine aantallen moet werken, en slechts door samenwerking met veel gelijkgestemde onderzoekers in meerdere landen kunnen we onze kennis over deze tumoren vergroten. Om deze kennis te verkrijgen werken we nationaal samen, o.a. met de onderzoekers van het Erasmus MC, en internationaal met veel andere centra. Veel van het onderzoek bij de afdeling Oogheelkunde in Leiden wordt verricht door studenten en promovendi. Om kennis te nemen van de nieuwste ontwikkelingen bezoeken Leidse promovendi en studenten jaarlijks het congres van de Association of Research in Vision and Ophthalmology (ARVO), het grootste congres op het gebied van wetenschappelijke oogheelkunde. Stages in het buitenland spelen een belangrijke rol bij wetenschappelijk onderzoek. Het gaat m.i. echter verder. Om het belang van het bezoeken van andere landen in het onderwijs te illustreren wil ik graag een verhaal vertellen, dat zou kunnen spelen in de Middeleeuwen; de gevoelens zijn te vertalen naar het heden:

“De held van mijn verhaal heet Tiuri. Deze Tiuri, zoon van Ridder Tiuri, had voldaan aan de eisen die gesteld worden aan het ridderschap en hij zou de volgende dag tot ridder zou worden geslagen. De nacht voor zijn ridderslag bracht hij met enkele andere kandidaten wakend door in een kapel. Er klonk van buiten een zachte stem, die om hulp smeekte. Tiuri leek de enige die de stem hoorde, en besloot zijn wake af te breken en naar buiten te gaan. De hulpvraag leidde hem naar een lange reis, waarbij hij in contact kwam met veel mensen, vriend en vijand, en een ver en bijzonder land bezocht. Toen hij na een jaar van zijn lange reis terugkwam, zag hij zijn vrienden, die wel tot ridder geslagen waren, en te paard, met kleurige mantels en een valk op de vuist, langsreden; hij beschreef zijn gevoel als volgt: “Ik had bij hen kunnen zijn, als ik niet geluisterd had naar die stem...” Maar hij wist dat hij niet wenste dat het anders zou zijn dan het nu was. Hij had zijn ervaringen niet willen missen.”

Voor wie mijn verhaal niet herkent: Tiuri is de held uit het boek “de Brief voor de Koning” van Tonke Dragt, gekozen tot het belangrijkste jeugdboek van de vorige eeuw. De door Tiuri beschreven ervaring komt overeen met de ervaring die veel studenten beschrijven nadat zij in een ander land hebben gewerkt. Andrea, een Braziliaanse studente die een aantal maanden op ons lab in Leiden had gewerkt, beschreef het na terugkeer in Brazilië zo: “I got so lost: I changed so much, and nobody else did. Things are getting right now, but at the beginning it was really hard to get used again”. Een Nederlandse studente, Anne, die voor haar coschap in Nepal was geweest schreef: “mijn reis naar Nepal was waanzinnig en life changing. Out of my comfort zone, wat een bijzondere ervaring bleek te zijn. Hoewel ik hiermee doel op mijn ervaringen in Nepal in het algemeen, heeft mijn stage in het Himalaya Eye Hospital hier zeker aan bijgedragen..”

Van veel studenten die ik naar het buitenland heb zien gaan, kan ik zeggen dat ze als kind vertrokken en als volwassene terugkwamen. Het LUMC vindt het dan ook erg belangrijk voor

de kwaliteit van onze afgestudeerden dat ze enige tijd in het buitenland doorbrengen, voor hun persoonlijke ontwikkeling, en om te leren hoe patiëntenzorg of onderzoek in andere landen wordt uitgevoerd. Intussen verblijft 70% van de studenten geneeskunde een keer voor studie in het buitenland.

Sinds 1996 hebben we bijna continu Leidse studenten op het Schepens Eye Research Institute, Harvard Medical School, Boston gehad.

Zelf heb ik indertijd als student labervaring opgedaan in Edinburgh, en later als oogarts en onderzoeker in Miami en Boston gewerkt. Als adjunct scientist bij Harvard en professor in Beijing heb ik veel ervaring opgedaan met andere culturen en veel van wat ik sindsdien heb gedaan is zwaar beïnvloed door mijn buitenlandse ervaringen.

Functies van het oog

Voor ik zo meteen inga op mijn wetenschappelijke onderzoek wil ik u wat vertellen over de functies van het oog. Hiertoe wil ik u nu weer meenemen naar Tiuri: na het afbreken van zijn wake ging hij op weg door een bos, waarbij hij wat zag bewegen: “toen hij goed keek, zag hij in de verte donkere gedaanten en het geglim van wapens. Een stoet rode ruiters trok snel door het bos”. Het gaat hier over zijn waarnemingsvermogen, met name over de eigenschappen van het oog: het waarnemen van beweging, kleur, scherpte, contrast, diepte zien. Tiuri zag de beweging van de ruiters in het bos dankzij een goed functionerend perifeer gezichtsveld, goed contrast zien en een goede visus. Dit alles is slechts mogelijk als de verschillende delen van het zien goed functioneren. Dit betreft de gehele route van het zien, vanaf de voorkant van het oog, tot de visuele schors, en de delen van ons brein die ons vertellen dat we een ruiter op een paard zien.

Om zaken goed waar te nemen heb ik een simpel hulpmiddel nodig, namelijk een bril. Tiuri's kansen op bijziendheid waren in de middeleeuwen veel kleiner dan nu: hij zal weinig gelezen hebben en veel buiten gespeeld. Veel mensen hebben nu of

voor lezen of voor in de verte kijken een hulpmiddel nodig. Laten we even testen voor hoevelen van u oogzorg belangrijk is. Zou u een arm willen opsteken als u wel eens gebruik maakt van contactlenzen of een bril? Een leesbril telt ook!

Dank u!

Het oog zorgt voor de eerste stap van het “zien”, en een belangrijke voorwaarde zijn heldere media. Media zijn de weefsels waar we doorheen kijken, zoals het hoornvlies, de lens en de vloeistoffen in het oog. Deze dienen doorzichtig te zijn om het licht goed door te laten. De belangrijkste blindheidsoorzaken wereldwijd betreffen afwijkingen van de lens (staar is blindheidsoorzaak nummer 1) en van het hoornvlies, blindheidsoorzaak nummer 2. Een lens kan op elegante wijze operatief verwijderd worden en vervangen door een plastic kunstlens. De behandeling van staar behoort tot de hoofdtaken van de algemene oogarts. Het is een goed streven van de Lions Werkgroep Blinden om mensen in derde wereldlanden te helpen met staaroperaties.

Wanneer het hoornvlies troebel is, kan dit vervangen worden door een transplantaat, afkomstig van een menselijke donor. Volgens oude leerboeken zou een hoornvliestransplantaat niet afgestoten worden. Er zijn geen bloedvaten, er worden weinig weefselantigenen tot expressie gebracht en de binnenzijde van het hoornvlies bevat allerlei moleculen die immuunreacties tegenhouden. Dit fenomeen staat bekend onder de term immuunprivilege, dat geldt voor het gehele oog.

Het immuunprivilege van het oog

Een vreemd lichaam wordt in het oog minder snel herkend dan elders in het lichaam, bv. in de huid. Op een dag kwam ik een proefschrift tegen uit 1873: “Over de gevolgen van het invoeren van levende weefsels en doode voorwerpen in het oog”, door J.C. van Dooremaal, een leerling van de beroemde Donders. Van Dooremaal onderzocht wat er gebeurde als je verschillende materialen zoals kurk, hout of weefsel in de voorste oogkamer implanteert. Hij plaatste een stukje huid van een pasgeboren muis in de voorste oogkamer van een grote hond.

Het stukje huid werd ingekapseld, de media (hoornvlies en lens) bleven helder. In de huid zou zich een ontstekingsreactie hebben voorgedaan.

Dat immunologische reacties in het oog onderdrukt worden, werd in 1946 opnieuw beschreven, nu door Peter Medawar, die het fenomeen de naam “immunoprivilege” gaf. Voor het oog staat dit fenomeen ook wel bekend als ACAID, anterior chamber associated immune deviation, zoals wetenschappelijk beschreven door mijn leermeester in Miami en Boston, Dr. Wayne Streilein. Het oog deelt dit actieve immunoprivilege met het brein, de zaadbal en de baarmoeder. Immunoprivilege zorgt ervoor dat een kind kan groeien in de baarmoeder, ook al is de helft van de weefselantigenen van het kind van de vader. Het kind wordt gewoonlijk niet afgestoten. Het immunoprivilege van de zaadbal en het oog was recent wereldnieuws. Mannen die een ebola infectie hadden overleefd bleken na lange tijd het virus nog in hun zaad te hebben. Ook het oog bereikte de televisie uitzendingen: de Amerikaanse dokter Crozier die een ebola infectie overleefd had, ontwikkelde drie maanden nadat hij genezen was verklaard een heftige oogontsteking. Zijn ontstoken oog bleek een plek waar het virus had overleefd en zich zelfs massaal had vermenigvuldigd! Als enige bekende plek in zijn lichaam.

De voorkant van het oog

Het voordeel van het immunoprivilege van het oog is dat hoornvliestransplantaties vaak goed geaccepteerd worden, zoals ik net al vertelde. Het lokale immunoprivilege maakt het oog echter ook gevoeliger voor infecties. Dit zien we terug in het gemak waarmee hoornvliesinfecties ontstaan bij contactlensdragers, en infecties in het oog na staaroperaties. De vloeistoffen en weefsels van het oog onderdrukken het immuunsysteem actief, maar ergens houdt de onderdrukking van immuunreacties op. De meest ernstige ontstekingen kunnen niet meer onderdrukt worden. In deze gevallen vinden we in het hoornvlies vaatingroei en ontstekingsinfiltraat. Dit zijn lymfocyten en macrofagen. In deze situatie kan een hoornvliestransplantaat wel worden afgestoten. De macrofa-

gen kunnen weefselantigenen (stukjes vreemd eiwit) van de donor presenteren aan het immuunsysteem van de patiënt, en dit kan leiden tot afstoting van het hoornvliestransplantaat. De aangeboden stukjes eiwit zijn de HLA-moleculen, bekend als de weefsel histocompatibiliteitsmoleculen, in 1958 hier in Leiden ontdekt door de hooggeleerde Van Rood. De kans op afstoting kan verminderd worden door donor en ontvanger te “matchen” voor deze HLA-weefselantigenen. Dit geldt niet alleen voor stamcel- en niertransplantaties, maar zoals de Leidse oogarts professor Völker-Dieben heeft laten zien, ook voor hoornvliestransplantaties.

Helaas kan het risico op afstoting soms echter zodanig groot zijn dat een transplantatie niet verstandig is. Door alleen maar de voor- of achterkant van het hoornvlies te transplanteren heeft de zeergeleerde Melles in Rotterdam de kans op afstoting al fors weten te reduceren. De door hem ontwikkelde lamel-laire techniek wordt intussen wereldwijd toegepast.

Waar bij staar een troebele lens vervangen wordt door een kunstlens, zijn we bij de vervanging van hoornvliezen nog afhankelijk van menselijk materiaal. Hier bestaat een chronisch tekort aan. Het ontwikkelen van een kunsthoornvlies ter vervanging van een troebel hoornvlies is de afgelopen jaren één van onze aandachtsgebieden geweest. Hopelijk kunnen we in samenwerking met het Leidse bedrijf Aeon Astron en een Europese Horizon 2020 subsidie binnenkort de resultaten melden van de eerste implantaten met een kunsthoornvlies gemaakt van vissschubben. Voor het preklinische werk was een samenwerking tussen Leiden, Antwerpen, Keulen, Aarhus en Taipei in Taiwan essentieel.

Tumoren in het oog

Ik heb net over het immunoprivilege gehad, waardoor een hoornvlies in een rustig oog niet direct afgestoten wordt na transplantatie. Een nadeel van dit immunoprivilege is dat er in het oog minder weerstand is tegen infecties. Een andere bevinding is, dat tumorcellen die elders in het lichaam zouden worden afgestoten, in het oog kunnen groeien.

Leiden is al sinds de jaren '70 het expertise centrum op het gebied van de diagnostiek en behandeling van oogtumoren, en er was en is veel tumormateriaal aanwezig voor translationeel onderzoek. Dit betreft vooral het uveamelanoom.

Zoals ik al eerder vertelde bij het verhaal over mevrouw A, kan dit type oogmelanoom door ons tumorsteam goed behandeld worden door middel van bv. bestraling met een radioactieve plaque. Binnenkort kan dit nog mooier met protonen via het protonencentrum dat in Delft wordt gebouwd. Helaas zijn er geen goede behandelingen van uitzaaïngen van deze tumor.

“Mabjes”

Bent u wel eens op tijd thuis om naar De Wereld Draait Door te kijken? Op 9 maart van dit jaar legde de hooggeleerde Haanen daar uit hoe het precies zat met een artikel uit Science over nieuw onderzoek bij kanker, dat er toe moet leiden dat binnen twee jaar alle soorten kanker behandelbaar zouden moeten zijn. Laten we het hopen. Onder de nieuwe behandelingen in het kader van personalized medicine valt de immunotherapie: bij huidmelanoom en nierkanker worden verschillende soorten van immunotherapie reeds toegepast, vaak met groot succes. De kranten hebben volgestaan met de vraag of minister Schippers de toepassing van Nivolumab (kosten oorspronkelijk 134.000 euro per gewonnen levensjaar) voor de behandeling van longkanker moest toestaan.

Wat doen deze monoclonale antilichamen of “mabjes”? Een beeldende vergelijking: een zee-egel heeft veel stekels om vijanden tegen te houden. De werking van deze mabjes is te vergelijken met het plaatsen van kurkjes op de stekels van de zee-egel. De vijand kan nu de zee-egel aanvallen. Zo gaat het ook met een lymfocyt, een T-cel, die nu een tumorcel wel kan aanvallen: de tumorcel is te zien als de zee-egel en de mabjes zijn de kurkjes. De behandeling is duur, maar het werkt wel bij een deel van de patiënten met uitgezaaid huidmelanoom of longkanker, voor wie geen alternatief bestaat. Dit hebben onze patiënten met een oogmelanoom ook nodig!

Immunologie van het oogmelanoom

Waarom doet een hoornvliesdokter onderzoek aan oogmelanoom? Bij hoornvliestransplantaties vormen de HLA-weefselantigenen een belangrijk doelwit voor afstoting, en ik wilde daar onderzoek naar doen. In dezelfde periode bleken HLA-antigenen een rol te spelen bij de herkenning van verschillende soorten kanker. In het oog komt ook kanker voor, nl. het oogmelanoom, en de vraag was of die HLA-antigenen dan ook belangrijk zijn bij oogkanker. Samen met de hooggeleerde Ruiters begon ik in 1984 hier onderzoek naar te doen. Sommige tumoren bleken een hoge en andere juist een lage HLA-expressie te hebben, en een hoge expressie van de HLA-moleculen ging gepaard met de aanwezigheid van veel ontstekingscellen. We noemden dit het ontstekingsfenotype.

Het is algemeen bekend dat chromosoomafwijkingen voorkomen bij veel typen kanker. Verlies van één specifiek chromosoom, nl. chromosoom 3, wordt geregeld gezien bij het uveamelanoom en is een belangrijke prognostische factor: verlies van chromosoom 3 is zeer sterk geassocieerd met de ontwikkeling van metastasen. Door onderzoek van Maat en Bronkhorst bleek dat het zogenaamde inflammatoire fenotype met meer T-cellen, macrofagen en een verhoogde HLA-expressie samenging met verlies van één chromosoom 3 in de tumorcellen. Dit is recent bevestigd in een grote studie van The Cancer Genome Atlas, een grote internationale samenwerking, waarin we deelnemen. De uitschakeling van een gen op het andere chromosoom 3, BAP1, lijkt hierbij mogelijk een rol te spelen.

Je zou intuïtief verwachten dat tumoren met veel T-cellen, macrofagen en veel weefselantigenen (HLA-moleculen) snel worden afgestoten (net als dat met hoornvliestransplantaties in een ontstoken oog kan gebeuren), en dat alleen tumoren die (net als het hoornvlies) geen HLA-antigenen expresseren kunnen overleven. Klinkt logisch, toch? Helaas, de tumor met veel T-cellen en HLA wordt niet opgeruimd door het immuunsysteem, de T-cellen doen niet wat je van ze verwacht. Zou die dure behandeling met mabjes dan kunnen helpen? Blokkeer de

verdediging en laat de T-cel zijn werk doen. Zorg voor de kurkjes op de zee-egel stekels. Helaas, tot nu toe is er bij patiënten met uitgezaaid uveamelanoom die met mabjes zijn behandeld geen verbetering zichtbaar. Blijkbaar geeft het immuunprivilege niet alleen tumoren de kans zich in het oog te ontwikkelen, maar ook elders in het lichaam.

We gaan terug naar de proef van Dr. Van Dooremaal, alleen doen we die proef nu met tumorcellen. Samen met Schurmans, Boonman, en de hooggeleerde Kast en Toes zetten we als eerste in Europa een oogtumormodel in muizen op, en samen met Ly en Van Hall onderzochten we in hoeverre de kenmerken van het oog en het ontstekingsinfiltraat een rol spelen bij tumorgroei in het muizenoog. Eerst plaatsten we tumorcellen in het oog van een muis, daarna in de huid: daar bleken cellen niet meer herkend te worden, terwijl ze normaliter wel goed herkend werden! Tumorcellen in het oog lijken het gehele immuunsysteem te beïnvloeden. Dit is een onderwerp waar wij de komende jaren bij mensen onderzoek naar willen verrichten.

Macrofagen

Als de oogmelanomen zelf zo vol zitten met ontstekingscellen, wat doen die cellen daar dan? Net vertelde ik dat in menselijke tumoren die aanleiding geven tot uitzaaiingen veel macrofagen worden gezien. Deze cellen kunnen het immuunsysteem tot actie aanzetten, maar spelen ook een rol bij weefselherstel. Recent is gebleken dat er meerdere typen macrofagen zijn: type 1 zorgt voor stimulatie van het immuunsysteem, bv. bescherming tegen virusinfecties, en type 2 macrofagen spelen een rol bij het herstellen van weefselschade en de vorming van nieuwe bloedvaten. Een tumor heeft vaten nodig om te groeien, en een uveamelanoom heeft veel meer vaten dan een moedervlek. Bij het bestuderen van een grote serie oogmelanomen bleken de tumoren met veel macrofagen ook veel vaten te bevatten. Dit bleken ook nog eens de type 2 pro-angiogene macrofagen, zoals Bronkhorst hier in Leiden liet zien. De aanwezigheid van macrofagen in het ontstekingsfenotype lijkt te zorgen voor veel bloedvaten. Via deze bloedvaten kunnen tumorcellen uit het

oog ontsnappen en via de bloedvaten naar de lever gaan. Denk aan mevrouw A met haar levermetastase.

We hadden een mooie hypothese: als de tumormacrofagen het M2 type hebben, dat pro-angiogeen is, dan moet je die macrofagen weghalen en dan kunnen tumoren in het oog niet meer groeien. Dat probeerden we in een muizenmodel. Helaas, dat bleek niet te werken in onze jonge muizen. In de oogheelkunde weten we echter dat veel oogziekten pas optreden bij de oudere mens. Uit muizenonderzoek naar leeftijdsgebonden macula degeneratie was naar voren gekomen dat leeftijd een rol speelt bij de functie van macrofagen: speciaal macrofagen van oudere muizen blijken vaatvorming te stimuleren. We plaatsten daarom ook tumoren in de ogen van oude muizen. Na het verwijderen van de macrofagen vond bijna geen tumorgroei plaats! De theorie klopte dus wel, macrofagen spelen een belangrijke rol bij tumorgroei in het oog maar alleen bij oude muizen! Bij verder onderzoek bleek dat de schijnbaar gezonde ogen van de normale, oude muis ook al veel meer ontstekingsmediatoren en macrofagen bevatten dan de ogen van een jonge muis. Dit is ook zo bij mensen. Intussen staat dit fenomeen bekend als leeftijdsgebonden para-inflammation en betreft het gehele lichaam. De Leidse promovenda Khanh Vu heeft in samenwerking met dr. Dong Feng Chen van het Schepens Eye Research Institute in Boston ontdekt dat ook bij glaucoom, een aandoening die net als macula degeneratie geassocieerd is met veroudering, de aanwezigheid van macrofagen slecht is voor het oog en dat lokale ontstekingen de uitval van ganglioncellen bij verhoogde oogdruk bevorderen.

Belang voor de patiënt

Wat heeft de patiënt nu aan deze kennis? Het LUMC is een belangrijke speler in de T-cel-gemedieerde behandeling van kanker, met name bij het huidmelanoom. Waarom passen we deze behandeling met T-cellen dan ook niet toe bij uitzaaiingen van het oogmelanoom? Dat is geprobeerd, maar de dure behandelingen zoals door Haanen besproken in de Wereld Draait Door werken niet bij oogme-

lanoompatiënten. Het lijkt erop dat de immuunsuppressieve krachten van het oog worden voortgezet in de uitzaaiingen. We gaan onderzoeken hoe we ondanks al die immuunsuppressieve mechanismen van het oog toch gebruik kunnen gaan maken van immunotherapie ter behandeling van metastasen. Hoe kunnen we de T-cellen toch laten werken? Verder onderzoeken we welke rol ontstekingen hebben bij de overgang van een moedervlek naar een melanoom. Wat is de rol van blauwe ogen? Als we de volgorde weten en de oorzaak van groei van pigmentcellen, dan kunnen we mogelijk al in een vroeg stadium ingrijpen. Samen met de hooggeleerde Van der Burg en zeergeleerde Van Hall, Van der Velden, en Jochemsen proberen we de relatie tussen chromosoom verlies en immuunreacties te begrijpen. Indien er al metastasen zijn gevormd zullen we een behandeling moeten bedenken waarbij de macrofagen en vaatgroei worden geremd en de T-cellen toch tot activiteit worden opgewekt.

Wij zijn erg blij met de door de Raad van Bestuur ingezette weg voor intensieve samenwerking tussen de onderzoekers van oogheelkunde, dermatologie en oncologie, en we hopen dat deze samenwerking verder bevorderd zal worden door de inrichting van een gezamenlijk oncologisch laboratorium, zodat we niet alleen geestelijk maar ook ruimtelijk bij elkaar komen te zitten. Zoals in het begin al gezegd werken wij in Nederland op het gebied van oogmelanoom binnen de Medical Delta samen met dr. Annelies de Klein en dr. Rob Verdijk uit Rotterdam om meer inzicht te krijgen in de rol van verschillende genetische afwijkingen bij de toepassing van chemotherapie bij oogtumoren. Dankzij onze tweede Horizon2020, de UM CURE subsidie, voor het oogmelanoom, zullen we dit ook doen in Europees verband (het Institut Curie in Parijs, professor Coupland in Liverpool, professor Marais in Birmingham, professor Romanowska in Krakow, Polen, dr. Marina Mione, Trento, Italië en het Champalimaud Instituut in Lissabon, Portugal). Deze samenwerking moet leiden tot een behandeling van uitzaaiingen van het uveamelanoom.

Door samenwerking met Michele Madigan in Sydney en Bruce Ksander en Dong Feng Chen in Boston zullen we meer leren over de rol van macrofagen bij veroudering en bij de vorming van oogtumoren.

Bij ons onderzoek is de steun van fondsen van groot belang, en ik dank graag alle fondsen die participeren in Uitzicht en de andere oogfondsen voor hun steun.

Conclusie

Ik heb met u de speciale kenmerken van het immuunsysteem van het oog doorgenomen en u uitgelegd dat allerlei immunologische processen in het oog anders werken dan elders in het lichaam. Die bijzondere eigenschappen kunnen leiden tot acceptatie van transplantaten, maar dragen ook bij aan de vermeerdering van virussen, en de groei van tumoren in het oog. Wij willen proberen het immuunsysteem zodanig te veranderen dat het lichaam de tumor en zijn metastasen gaat aanvallen en ook de oogmelanoompatiënten gaan profiteren van de nieuwe mogelijkheden voor immunotherapie. Dankzij de steun van een Academie beurs van de KNAW kreeg ik de mogelijkheid om ervaring op te doen in Miami, en daarna kon ik, mede dankzij financiële steun van Stichting Macropa en het Haagsch Oogheelkundig Fonds, hier in Leiden een laboratorium opzetten op het gebied van immunologie van hoornvliestransplantaties en oogtumoren. Door de bijeenkomsten van de afdeling Immunohematologie en Bloedtransfusie op de Eendracht en de Dageraad leerde ik dat de internationale onderzoekswereld belangrijk is en dat je door samenwerken met buitenlandse experts meer voor de patiënt kan doen dan alleen. We kunnen vaststellen dat met participatie in the Cancer Genome Atlas Project en de American Joint Committee of Cancer, meer dan 200 publicaties, reeds 18 promoties, 11 huidige promovendi, mijn recente verkiezing tot president-elect van de International Society of Ocular Oncology en nu deze leerstoel, het duidelijk is dat het translationele onderzoek bij oogtumoren in Leiden volwassen is geworden.

Voor onderzoek zijn we steeds op zoek naar geld. Door mijn activiteiten, o.a. als president, bij de Association for Research in Vision and Ophthalmology en bij EVER heb ik een fantastisch netwerk kunnen ontwikkelen, waardoor wij de reeds genoemde grote Europese subsidies binnen hebben kunnen halen.

In Nederland wordt door de Nederlandse oogonderzoekers intensief samengewerkt. We begonnen in het kader van het ARVO chapter ARVO-Ned; onder leiding van de hooggeleerde Imhof werken we samen in een groep wetenschappers die bekend staat als Strijders tegen Blindheid. Dit idee leidde tot de organisatie NIET BLIND, die actief fondsen werft voor oogonderzoek. Er komt een nationaal oogonderzoeksplan waar de toekomstplannen voor oogheelkundig onderzoek in geheel Nederland in worden verwoord.

Het is belangrijk toekomstige oogartsen onderzoek te laten verrichten, en een nieuwe generatie te leren om kritisch te denken. Zoals professor de Graeff indertijd tegen mij zei voordat ik met mijn promotieonderzoek begon: “om het belang en de relativiteit van onderzoek te leren begrijpen”. We moeten niet alleen excellente onderzoekers hebben, maar ook goede zinnige oogartsen opleiden die de literatuur begrijpen, de nieuwste behandelingen kennen en op de juiste wijze kunnen toepassen. Door gebruik te maken van onze internationale connecties kunnen we Leidse studenten Geneeskunde en Biomedische wetenschappen de kans geven om stage te lopen in andere landen. Ons lab is een voorbeeld van internationalisering at home, waar binnen- en buitenlandse studenten en onderzoekers kennis maken met de attitude van internationaal onderzoek. Hierbij moeten we wel zorgen voor heterogeniteit in medewerkers. Dit jaar heeft de actie van Athena's Angels voor veel aandacht voor de nog gebrekkige participatie van vrouwen in de hogere regionen van de universiteit gezorgd. Slechts door het al vroeg bieden van kansen aan mannen en vrouwen, en mensen met verschillende culturele achtergronden, en hen te laten participeren in financiële, organisatorische en leider-

schapscurssussen zal de universitaire staf en tenslotte het hooglerarscorps beter de heterogeniteit die bestaat bij studenten en promovendi gaan reflecteren. Ik ben blij dat onder leiding van de hooggeleerde Luyten en Schalijs onze afdeling een zeer heteroogeen karakter heeft, zoals af te lezen is aan de lijst van geboorteplaatsen van onze assistenten en promovendi.

Terug naar het begin van mijn voordracht. Zelf heb ik gedurende de afgelopen jaren een verwantschap gevoeld met Tiuri. Na terugkomst van zijn reis gaf hij aan dat hij zijn ervaringen niet had willen missen, ook al had hij in tegenstelling tot zijn vrienden niet de ridderslag had ontvangen. Een vriend sprak hem toe: “je hoeft geen zwaard en schild te dragen om ridder te zijn”. Zo heb ik mij de afgelopen jaren gevoeld en geprobeerd te gedragen. Het is een ongebruikelijke volgorde om pas na lid te zijn geworden van de Europese Academia Ophthalmologica en de Academia Ophthalmologica Internationalis in de eigen universiteit benoemd te worden tot hoogleraar. Ik kan u over Tiuri gerust stellen: Tiuri werd tenslotte ook tot ridder geslagen, omdat hij op zijn reis had laten zien dat hij de juiste gaven had om een ridder te zijn.

Ook ik zou mijn reizen niet hebben willen missen en ik hoop nu met mijn nieuw verkregen waardigheid mijn werk nog beter te kunnen doen.

Dankwoord

Tenslotte maak ik graag van de gelegenheid gebruik om enkele mensen te bedanken.

In de eerste plaats het College van Bestuur van de Leidse Universiteit en de Raad van Bestuur van het LUMC die deze benoeming mogelijk maakten.

Daarnaast dank ik de benoemingsadviescommissie voor haar volharding; in een periode dat er een totale vervanging van de Raad van Bestuur plaatsvond, bleef de commissie o.l.v. de hooggeleerde Frits Koning intact. Heel veel dank aan Marjan Knijp voor haar begeleiding en adviezen. Marjan, je bent een rots in de branding en een geweldige steun.

Veel dank aan de medewerkers, en collega's van de oogheelkunde die mij steunen om zowel het onderzoek als de patiëntenzorg zo goed mogelijk te laten lopen. Jullie zijn geweldenaars!

Hooggeleerde Luyten, beste Gre: je hebt intussen een afdeling met grote subsidies en veel onderzoekers. Intussen denk ik rond de 25 promovendi? Dankzij je creativiteit en je capaciteit iets op te bouwen maak je onze afdeling geweldig. Ik ben blij dat je het belang van mijn internationale contacten vanaf de eerste dag inzag.

Hooggeleerde Schalijs, beste Nicoline, jouw organisatievermogen zorgt voor een goede academische zorg, waarin we steeds voorop lopen, zoals met het EPD, EZIS en Hix. Veel dank hiervoor.

Hooggeleerde Sjoerd van der Burg, zeergeleerde Thorbald van Hall, AG Jochemsen, en Eva Snaar voor de fijne samenwerking, en de mensen op ons lab voor hun goede zorgen. Promovendi, assistenten, en studenten: het is dagelijks een waar genoegen met jullie te mogen werken.

Veel dank aan de vele onderzoekers bij andere afdelingen in het ziekenhuis, speciaal het laboratorium van de mensen van de afdeling Immunohematologie en Bloedtransfusie en de afdeling Klinische Oncologie.

Verder wil ik graag de organisaties bedanken die ons onderzoek steunen zoals de Stichtingen Blinden-Penning, LSBS, ANVVB, de SNOO, de Rotterdamse Stichting Blindenbelangen en het KWF. Voor nieuwe initiatieven hebben we de steun van enkele privé-personen gekregen, en daarom wil ik graag de heer Otto Röell, mevrouw Tine van Notten-van Rooijen, de heer en mevrouw Dirk en Nel Parlevliet, mevrouw Alice Swalm en de heer Piet Vrolijk noemen, die al vroeg het belang van private filantropie inzagen. Ik hoop dat velen hun voorbeeld willen volgen en ons willen helpen om de immunologie van oogtumoren beter te begrijpen en te komen tot een behandeling van metastasen.

Graag wil ik mijn ouders bedanken die mij een brede opvoeding gaven; van beiden leerde ik mij wat een goede dokter moet doen en wat wetenschap is, waarin beiden excelleerden. Mijn vader was oogarts en mijn moeder vrouwenarts aan de Universiteit van Amsterdam. Ik leerde in de praktijk dat onderzoek een gewaardeerde en belangrijke activiteit was: ik hoefde niet op tijd bij het eten aan te schuiven als ik op vakantie in Drenthe vogeltellingen aan het doen was. Mijn moeder vormde mijn voorbeeld dat vrouwen alles kunnen, van mijn vader kreeg ik het goed naar alles willen kijken mee.

Lieve vrienden, fijn dat jullie met zovelen zijn gekomen. Veel dank aan Marianne, Rinus, Erna, Marieke en Ton. Altijd warm, altijd beschikbaar, altijd gezellig, ook als we elkaar een tijd niet zien. Dat jullie 40 jaar nadat we kennis maakten hier allen zijn is geweldig. Dank aan mijn vele vrienden die weten dat ik aan ze denk, maar ook dat mijn werk (vaak) voorgaat.

Lieve lady Lions en partners, jullie zijn mijn uitgebreide familie, en jullie zijn hier massaal; jullie zijn uit het beste laken gesneden.

Wat ik doe is voor een groot deel het gevolg van enkele bijzondere docenten die ik tijdens mijn studie tegenkwam. Mijn enthousiasme voor tumoronderzoek kwam voort uit de geweldige biochemie colleges van professor Van der Eb. Later heb ik mijn lab kunnen starten met jouw oude flow en stoof, voor mij waren ze gloednieuw. Lieve Titia en Lex, dank voor al jullie steun. Titia, ik draag met trots de toga van jouw vader.

Hooggeleerde Sterk en De Keizer, jullie zagen in hoe belangrijk translationeel onderzoek ging worden en steunden mij bij het opbouwen van laboratorium bij de afdeling Oogheelkunde in Leiden. Veel dank hiervoor.

Hooggeleerde Van Rood, bijna alle stages van mijn leven heb je beïnvloed. Mijn belangstelling voor de immunologie en HLA kwam voort uit een college van jou in mijn vierde studiejaar.

Geweldige docenten weten studenten te enthousiasmeren. Ik wilde zeer graag bij jou promotieonderzoek doen, en dat lukte. Toen ik mijn promotieonderzoek bij jou bijna af had raadde jij mij, zoals professor Querido bij jou had gedaan, aan om de Verenigde Staten te bezoeken, een reis die de rest van mijn leven op vele wijzen beïnvloedde. Toen ik na enkele jaren in Miami een eigen lab wilde starten hielpen jij en Lex van der Eb mij om via Macropa aan startgeld te komen, en toen ik een KNAW beurs wilde aanvragen maar Oogheekunde zonder hoogleraar zat steunde je mij daarin ook. Je weet altijd precies de goede vragen te stellen, en helpt mij daarmee mijn weg te vinden.

Lieve Jon en Sacha, heel veel dank voor de inspiratie, het fantastische zeilen, jullie steun, jullie gezelligheid. Ik ben erg dankbaar dat ik zulke geweldige vrienden als jullie tegen ben gekomen.

12 Mr James Davis, dear Jim, staying at your house in Miami is always a holiday. The love and support that you have given me for over 20 years are unmeasurable. I learned from you the strength of kindness and of giving and I thank you with all my heart! Without you, I would not be who I am today.

Lieve Wouter, met jou in een besneeuwd Londen een concert van Deadmouse meemaken was een ervaring. Samen het nieuwe protonencentrum in Krakow bezoeken toonde mij hoeveel je in Delft hebt geleerd. Ontzettend leuk dat je net bij het Nikhef was gaan werken toen ontdekking van de zwaartekrachtgolven uit de ruimte bekend werd gemaakt. Het is enig om een zo leuke neef te hebben en ik hoop dat je met je studie natuurkunde straks werken met elektronica en nadenken lekker kunt combineren.

En tenslotte, mijn alter ego, mijn andere helft, lieve Joke. We zaten samen in mijn moeders buik, en vechten vanaf onze geboorte samen, spelen samen en werken samen. Door met jou samen te zijn leerde ik al vroeg dat je samen veel meer bereikt dan alleen. Soms reizen we samen, vaak ben ik het die op weg

is, maar we hebben elke dag contact, waar ik ook ben. Je adviezen zijn erg zinnig, zoals het een ingenieur past. Je staat altijd klaar om mij te helpen, zelfs nog voor ik weet dat ik hulp nodig heb, zoals toen ik op het punt stond naar Boston te vertrekken en jij met een nieuw warm jack en handschoenen aankwam. Ik had mij niet gerealiseerd dat zelfs de Charles River bevroren zou zijn, jij wel. Ik heb de beste zus in de wereld getroffen en een tweeling zijn is heerlijk. Ik ben waanzinnig blij dat we deze dag samen meemaken.

Ik heb gezegd.

Referenties

- Onderzoeksagenda naar Sustainable health. Nationaal Plan Academische Geneeskunde, Biomedische Wetenschap en Gezondheidsonderzoek. NFU www.nfu/nationaalplan.
- Anne Peeters. Verslag Coschap oogheelkunde in Himalaya Eye Hospital in Pokhara, Nepal, 2016.
- Revolutie in medicijnland. De Telegraaf 28 januari 2016.
- Van Dooremaal J.C. Academisch proefschrift Over de gevolgen van het invoeren van levende weefsels en doode voorwerpen in het oog, Hoogeschool te Utrecht, 1873.
- Medawar P.B. Immunity to homologous grafted skin; the fate of skin homografts transplanted to the brain, to subcutaneous tissue, and to the anterior chamber of the eye. *Br. J. Exp. Pathol.* 1948; 29 (1): 58-69.
- Van Rood J.J., Eernisse J.G., Van Leeuwen A. Leucocyte antibodies in sera of pregnant women. *Nature* 1958; 181 (June 21): 1735-1736.
- Streilein J.W., Niederkorn J.Y., Shaddock J.A. Systemic immune unresponsiveness induced in adult mice by anterior chamber presentation of minor histocompatibility antigens. *J. Exp. Med.* 1980; 152: 1121-1125.
- Niederkorn J.Y., Streilein J.W. Alloantigens placed into the anterior chamber of the eye induce specific suppression of delayed type hypersensitivity but normal cytotoxic T lymphocyte responses. *J. Immunol.* 1983; 131: 2670-2674.
- Atherton S.S., Streilein J.W. Two waves of virus following anterior chamber inoculation of HSV-1. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1987; 28: 571-579.
- Streilein J.W. Anterior Chamber Associated Immune Deviation: The Privilege of Immunity in the Eye. *Survey Ophthalmol.* 1990; 35(1): 67-73.
- Völker-Dieben H.J., Kok-van Alphen C.C., Lansbergen Q., Persijn G.G. The effect of prospective HLA-A and -B matching on corneal graft survival. *Acta Ophthalmol.* 1982; 60(2): 203-212.
- De Waard-Siebinga I., Hilders C.G.J.M., Hansen B.E., Van Delft J.L., Jager M.J. HLA expression and tumor-infiltrating immune cells in uveal melanoma. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 1996; 234: 34-42.
- Van Klink F., Taylor W.M., Alizadeh H., Jager M.J., Van Rooijen N., Niederkorn J.Y. The role of macrophages in Acanthamoeba keratitis. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1996; 37: 1271-1281.
- Goslings W.R.O., Blom D.J.R., De Waard-Siebinga I., Van Beelen E., Luyten G.P.M., Claas F.H.J., Jager M.J., Gorter A. Membrane-bound regulators of complement in uveal melanoma. CD46, CD55, and CD59 in uveal melanoma. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1996; 37: 1884-1891.
- Blom D.J.R., Luyten G.P.M., Mooy C.M., Kerkvliet S., Zwinderman A.H., Jager M.J. Human Leukocyte Antigen Class I expression: marker of poor prognosis in uveal melanoma. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1997; 38: 1865-1872.
- Melles G.R., Eggink F.A., Lander F., Pels E., Rietveld F.J., Beekhuis W.H., Binder P.S. A surgical technique for posterior lamellar keratoplasty. *Cornea* 1998; 17(6): 618-26.
- Schurmans L.R.H.M., De Boer A.Th., Diehl L., Van der Voort E.I.H., Kast W.M., Melief C.J.M., Toes R.E.M., Jager M.J. Successful immunotherapy of an intraocular tumor in mice. *Cancer Research* 1999; 59: 5250-5254.
- Hurks H.M.H., Metzelaar-Blok J.A.W., Mulder A., Claas F.H.J., Jager M.J. High frequency of allele-specific down-regulation of HLA Class I expression in uveal melanoma cell lines. *Int. J. Cancer* 2000; 85: 697-702.
- Jager M.J., Hurks H.M.H., Levitskaya J., Kiessling R. HLA expression in uveal melanoma: there is no rule without some exception. *Human Immunology* 2002; 63: 444-451.
- Boonman Z.F.H.M., Van Mierlo G.J.D., Franssen M.F., Franken K.L.M.C., Offringa R., Melief C.J.M., Jager M.J., Toes R.E.M. Intraocular tumor antigen drains specifically to submandibular lymph nodes, resulting in an abortive cytotoxic T cell reaction. *J. Immunol.* 2004; 172: 1567-1574.
- Metzelaar-Blok J.A.W., Hurks H.M.H., Naipal A., De Lange P., Keunen J.E.E., Claas F.H.J., Doxiadis I.I.N., Jager M.J. Normal HLA class I, -II, and MICA gene distribution in uveal melanoma. *Molecular Vision* 2005; 21, 11: 1166-1172.
- Zuidervaart W., Van Nieuwpoort F., Stark M., Dijkman R., Packer L., Borgstein A.M., Pavey S., Van der Velden P., Out C., Jager M.J., Hayward N., Gruis N.A. Activation of the

- MAPK pathway is a common event in uveal melanomas although rarely occurs through mutation of BRAF or RAS. *Br. J. Cancer* 2005; 92: 2032-8.
- Hori J., Wang M., Miyashita M., Tanemoto K., Takahashi H., Takemori T., Okumura K., Yagita H., Azuma M. B7-H1-induced apoptosis as a mechanism of immune privilege if corneal allografts. *J. Immunol.* 2006; 177 (9): 5928-5935.
- Maat W., Jordanova E.S., Van Zelderren-Bhola S.L., Barthen E.R., Wessels H.J.W., Schalijs-Delfos N.E., Jager M.J. The heterogeneous distribution of monosomy 3 in uveal melanoma; Implications for prognostication based on Fine-Needle Aspiration Biopsies. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2007; 131: 91-96.
- Hallermalm K., Seki K., De Geer A., Motyka B., Bleackley R.C., Jager M.J., Frohlich C.J., Levitsky V, Levitskaya J. Modulation of the tumor cell phenotype by IFN gamma results in resistance of uveal melanoma cells to granule-mediated lysis by cytotoxic lymphocytes. *J. Immunol.* 2008; 180: 3766-3774.
- Maat W., Ly L.V., Jordanova E.S., De Wolff-Rouendaal D., Schalijs-Delfos N.E., Jager M.J. Monosomy of chromosome 3 and an inflammatory phenotype occur together in uveal melanoma. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2008; 49: 505-510.
- Polak M.E., Borthwick N.J., Jager M.J., Cree I.A. Melanoma vaccines- the problem of local immunosuppression. *Human Immunology* 2009; 70: 331-339.
- El Filali M., Missotten G.S.O.A., Maat W., Ly L.V., Luyten G.P.M., Van der Velden P.A., Jager M.J. Regulation of VEGF-A in uveal melanoma. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2010; 51: 2329-37.
- Ly L.V., Baghat A, Versluis M., Jordanova E.S., Luyten G.P.M., Van Rooijen N., Van Hall Th., Van der Velden, P.A., Jager M.J. In aged mice, outgrowth of intraocular melanoma depends on proangiogenic M2 type macrophages. *J. Immunol.* 2010; 185: 3481-3488.
- Bronkhorst I.H.G., Ly. L.V., Jordanova E.S., Vrolijk H., Versluis M., Luyten G.P.M., Jager M.J. Detection of M2 macrophages in uveal melanoma and relation to survival. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2011; 52: 643-650.
- Jager M.J., Ly L.V., El Filali M, Madigan M.M. Macrophages in uveal melanoma and in experimental ocular tumor models: friends or foes? *Progr. Ret. Eye Res.* 2011; 30(2): 129-146.
- Bronkhorst I.H.G., Vu T.H.K., Jordanova E.S., Luyten G.P.M., van der Burg S.J., Jager M.J. Different subsets of tumor-infiltrating lymphocytes correlate with macrophage influx and monosomy 3 in uveal melanoma. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2012; 53: 5370-8.
- Vu T.H.K., Jager, M.J., Feng Chen, D. The immunology of glaucoma. *Asia-Pacific J. Ophthalmology* 2012; 1: 303-311.
- Van Essen T.H., Van Pelt S.I., Versluis M., Bronkhorst I.H.G., Van Duinen S.G., Marinkovic M., Kroes W.G.M., Ruivenkamp C.A.L., De Klein A., Kilic E., Harbour J.W., Luyten G.P.M., Van der Velden P. A., Verdijk R.M., Jager M.J. Prognostic parameters in Uveal Melanoma and their association with BAP1 expression. *Br. J. Ophthalmol.* 2014; 98(12): 1738-43.
- Van Essen T.H., Lin C.C., Hussain A.K., Maas S., Lai H.J., Linnartz H., Van den Berg T.J.T.P., Salvatori D.C.F., Luyten G.P.M., Jager M.J. A fish scale-derived collagen matrix as artificial cornea in rats: properties and potential. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2013; 54(5): 3224-3233.
- Varkey J.B., Shantha J.G., Crozier I., Kraft C.S., Lyon G.M., Mehta A.K., Kumar G., Smith J.R., Kainulainen M.H., Whitmer S., Ströher U., Uyeki T.M., Ribner B.S., Yeh S. Persistence of Ebola Virus in ocular fluid during convalescence. *N. Engl. J. Med.* 2015 Jun 18; 372(25): 2423-7.
- Versluis M., De Lange M.J., Van Pelt S.I., Ruivenkamp C.A.L., Kroes W.G.M., Cao J., Jager M.J., Luyten G.P.M., Van der Velden P.A. Digital PCR validates 8q dosage as prognostic tool in uveal melanoma. *PlosOne* 2015; 10(3):e0116371.
- Nielsen M., Dogrusöz M., Bleeker J.C., Kroes W.G., Van Asperen C.A., Marinkovic M., Luyten G.P., Jager M.J. The genetic basis of uveal melanoma. *J.Fr. Ophthalmol.* 2015; 38(6): 516-521.

- Van Essen T.H., Roelen D.L., Williams K.A., Jager M.J. Matching for Human Leukocyte Antigens (HLA) in Corneal Transplantation - to do or not to do. *Progr. Ret. Eye Res* 2015;46: 84-110.
- Van Essen T.H., Van Zijl L., Possemiers T., Mulder A., Zwart S.J., Chou C., Lin C.C., Lai H.J., Luyten G.P.M., Zakaria N., Ghalbzouri A.E.I., Jager M.J. Biocompatibility of a fish scale derived artificial cornea: cytotoxicity, cellular adhesion and phenotype, and in vivo immunogenicity. *Biomaterials* 2016; 18: 36-45.
- Hoos A. Development of immuno-oncology drugs - from CTLA4 to PD1 to the next generations. *Nature Reviews Drug Discovery* 2016; 1-13. Doi10.1038/nrd.2015.35.
- Van der Burg S.H., Arens R., Ossendorp F., Van Hall T, Melief C.J.M. Vaccines for established cancer; overcoming the challenges posed by immune evasion. *Nature Reviews Cancer* 2016 doi: 10.1038/nrc.2016.16.
- McGranahan N. et al. Clonal neoantigens elicit T cell immunoreactivity and sensitivity to immune checkpoint blockade. *Science* 2016 doi: 10.1126/science.aaf490.

PROF.DR. MARTINE J. JAGER



- 2015 Hoogleraar Oogheelkunde, in het bijzonder het oogmelanoom
- 2015 President-elect International Society for Ocular Oncology
- 2014 ARVO Joanne G. Angle Special Achievement Award
- 2014 Lid van de Europese Academia Ophthalmologica, Chair XXIV
- 2010 Lid van de Academia Ophthalmologica Internationalis, Chair XII
- 2009 Gold Fellow van de Association for Research in Vision and Ophthalmology
- 2012- Guest Faculty Professor, Peking University Health Science Center, Beijing, China
- 2008- Adjunct Scientist, Schepens Eye Research Institute, Harvard Medical School, Boston
- 2007-2008 President van de Association for Research in Vision and Ophthalmology
- 1998-2015 Sectiehoofd Immunologie van het oog en Universitair Hoofddocent, LUMC, Leiden
- 1995-1998 Universitair docent, afdeling Oogheelkunde, AZL, Leiden
- 1995 Marie Parijs Prijs, AZL, Leiden
- 1992-1993 Fellowship Cornea and External Eye Diseases, Bascom Palmer Eye Institute, Miami
- 1990-1995 Fellowship van de Koninklijke Nederlandse Academie voor Wetenschappen
- 1990 SMBWO Immunoloog
- 1989-1990 Visiting assistant professor, afdeling Microbiologie en Immunologie, Universiteit van Miami, USA (prof. J.W. Streilein)
- 1988 Oogarts, AMC, Amsterdam
- 1986 Gepromoveerd in de Geneeskunde op het proefschrift getiteld: "Human monocyte Antigens; recognition of a polymorphic system" Rijksuniversiteit Leiden (promotor prof.dr. J.J. van Rood)
- 1974-1981 Studie Geneeskunde, Rijksuniversiteit Leiden (cum laude)

Het oogmelanoom is een zeldzame ziekte met een grote kans op uitzaaiingen, die zeer slecht te behandelen zijn. Ook immunologische behandelingen lijken weinig te doen. Mogelijk is dit een gevolg van de omgeving waarin de tumor zich ontwikkelt, nl. het oog. Het oog is immunologisch bijzonder: het is een plek met immuunprivilege. Dit staat gewoonlijk hoornvliestransplantaties toe zonder dat er sprake is van afstoting. Ook zorgt het ervoor dat tumorcellen die in het oog van een muis worden geplaatst, niet worden afgestoten, terwijl dat wel gebeurt als zij in de huid worden ingespoten. Het onderzoek van professor Jager is erop gericht om beter te begrijpen hoe dit immuunprivilege de interactie tussen immuunsysteem en oogtumoren beïnvloedt, om tot een effectieve behandeling te komen van uitzaaiingen van het oogmelanoom.

Om tot hoogstaand onderzoek te komen is (inter)nationale samenwerking een eerste vereiste. Binnen het LUMC werkt de Afdeling Oogheelkunde o.a. samen met de laboratoria van de afdeling Klinische Oncologie, de afdeling Immunohematologie en Bloedtransfusie, de afdeling Humane Genetica en de afdeling Dermatologie. Verder wordt samengewerkt met de afdelingen Oogheelkunde en Klinische Genetica van het Erasmus MC te Rotterdam. Internationaal participeert de onderzoeksgroep van Professor Jager in de Europese Ocular Oncology Group (waar het samenwerkingsverband Horizon 2020 UM CURE uit is voortgekomen), de International Society for Ocular Oncology, de American Joint Committee of Cancer en The Cancer Genome Atlas project.

Als corneaspecialist behandelt Professor Jager patiënten met ernstige ziekten van het hoornvlies en zoekt zij naar betere behandelingen. Een tweede internationale samenwerking betreft de bestudering van de immunologische kenmerken van het hoornvlies. Samen met het bedrijf Aeon Astron en een groep Europese partners wordt binnen het Horizonproject Arrest Blindness gewerkt aan de ontwikkeling van een kunsthoornvlies.



Universiteit
Leiden