

Prof.dr. H.H. Versteeg

Over bloedbanen en bloedbaden



Universiteit
Leiden

Bij ons leer je de wereld kennen

Over bloedbanen en bloedbaden

Oratie uitgesproken door

Prof.dr. H.H. Versteeg

bij de aanvaarding van het ambt van hoogleraar in de
Interne Geneeskunde, in het bijzonder Celbiologie en Bloedstolling
aan de Universiteit Leiden
op vrijdag 4 maart 2016.



**Universiteit
Leiden**

*Mijnheer de Rector, bestuurders van de Universiteit en het Leids
Universitair Medisch Centrum, zeer gewaardeerde toehoorders,*

(...) Degenen die de eer verdienen
zijn niet wij maar onze proteïnen
met dat vergankelijke plakken
op veranderlijke oppervlakken
als woorden in syntaxis, evenwel
geschreven op huiverend kippevel
dat (zichzelf zuiverend) vergeet
naar geen einde te verlangen
aan hun rusteloos vervangen
in het effect dat naar mij heet. (...)¹

Het effect beschreven in deze poëzie betreft het Vroman-effect. En het gedicht is geschreven door de bekende dichter, Leo Vroman. Vroman, die ooit, net zoals ik, in Utrecht woonde en lid was van dezelfde studentenvereniging als ik. Veel mensen weten niet dat méér dan dichter, Leo Vroman een wetenschapper was; net zoals ik een onderzoeker van de bloedstolling. Dat mechanisme dat er voor zorgt dat u niet leegbloedt wanneer u zich verwondt. In deze openbare les zal ik eerst spreken over bloedstolling buiten de bloedbanen. Ik zal dat proberen te doen op een manier die begrijpelijk is voor experts en niet-experts. Daarna zal ik spreken over bloedstolling binnen de bloedbanen, en hoe dit tot 'bloedbaden' kan leiden. Als laatste zal ik spreken over hoe het wetenschapsbeleid ontwikkeld door de regering en de Nederlandse Wetenschapsorganisatie (NWO), leidt tot bloedbaden op wetenschappelijk niveau.

Bloedbanen: hoe werkt bloedstolling?

Bloedstolling; wie is er niet groot mee geworden? Het begon met de vitamine K die u toegediend kreeg als baby. Vitamine K speelt een belangrijke rol in de stolling. Niet voor niets staat de letter "K" in vitamine K voor Koagulation, het Duitse woord voor stolling. Vitamine K zorgt er voor dat de bloedstolling op

een efficiënte manier kan plaatsvinden; het zorgt er voor dat de eiwitten die de bloedstolling in gang zetten actief kunnen worden. De volgende fase in uw leven; u was 3 jaar oud, de zon scheen en u reed op uw eerste hemelsblauwe loopfietsje. Maar u reed te hard en viel daarna hard op het trottoir. Een grote wond op uw kin, en u begon hard te huilen. Gelukkig stelde uw bloed, en stopte het bloeden. Ook zo'n 10 jaar later, vanaf het begin van de puberteit profiteert ongeveer 50% van u maandelijks van de bloedstolling.

Maar hoe werkt die bloedstolling nu precies? In de afgelopen jaren heb ik in diverse projecten op scholen en op het LUMC de bloedstolling mogen uitleggen aan kinderen, aan de hand van een stel simpele experimenten. Als ik hen vroeg wat er nu precies gebeurt als bloed uit een wondje stroomt, zeiden ze zonder uitzondering dat het bloed opdroogt en hard wordt. Ik kon ze vervolgens laten zien dat je bloed in een reageerbuis kunt laten stollen zonder dat het bloed droog wordt. Blijkbaar is bloedstolling een actief proces. En dat wekte interesse. Al was die interesse lang niet zo hoog als wanneer ik na de proef een glas water over bevroren koolstofdioxide heen goot en grote rookwolken maakte.

Het is frappant dat kinderen soortgelijke ideeën over de bloedstolling hebben als wetenschappers van het eerste uur. De oude Grieken hielden zich al mee bezig met de oorzaak van het stollen van bloed. Hypocrates, Aristoteles en Galenus meenden dat het hart het bloed op de juiste temperatuur hield. Bloedstolling trad op zodra het warme bloed het lichaam verliet en koud werd. Een beetje zoals water verandert in ijs zodra het koud wordt. In de 17^e eeuw stelde William Harvey dat bloedstolling het gevolg zou zijn van het doodgaan van bloed. Andere wetenschappers waaronder John Hunter bouwden daarop voort. Zij veronderstelden dat bloed een levenskracht bezit die vervliegt zodra het buiten de aderen treedt. Maar bloedstolling werd ook wel verondersteld het gevolg te zijn van de blootstelling aan de lucht, of het stoppen van de bloedstroom. Alhoewel deze theorieën lachwekkend

aandoen, is het goed te bedenken dat het 2000 jaar duurde voordat de wetenschap met een alternatief kwam.^{2,3}

Pas aan het eind van de 19^e eeuw werd ontdekt dat bloedstolling een actief proces is dat grotendeels bepaald wordt door enzymen. Paul Morawitz was de eerste die een simpel schema opstelde. Hij stelde dat een stof uit de witte bloedcellen - het zogenaamde 'trombokinasen' - in de aanwezigheid van calcium, het enzym trombine activeert. Dit leidt dan weer tot de vorming van eiwitdraden - fibrine genoemd - en een bloedstolsel. In de loop van de 20^e eeuw is het schema dat bloedstolling beschrijft uitgegroeid tot een complex biochemisch proces. Er zijn minstens 13 stollingsfactoren bij betrokken, waaronder enzymen, calcium en fosfolipiden. Dit model beschrijft de bloedstolling als een proces waarbij het ontstaan van een wond leidt tot activatie van enzym A, waarna enzym A enzym B activeert. Enzym B activeert op zijn beurt enzym C. Als laatste stap zet enzym X fibrinogeen om in fibrine. Belangrijk in dit proces is dat elk enzym meer van het volgende enzym activeert. Men zou het kunnen vergelijken met een waterval - of cascade - waarbij het begin van de waterval een dun stroompje is dat uitmondt in een brede en massale stortvloed. Om die reden wordt het proces dat leidt tot de vorming van fibrinedraden ook wel de stollingscascade genoemd.

In de 21^e eeuw is het duidelijk geworden dat bloedstolling niet uitsluitend een biochemisch proces is, maar een samenwerking tussen enzymen en cellen in het bloed. Volgens dit "celmodel" van de bloedstolling, begint bloedstolling pas zodra de binnenkant van het bloedvat - het endotheel - verdwijnt door een beschadiging. Daardoor komt het bloed in contact met het omliggende weefsel, zoals gladde spiercellen en bindweefsel. De cellen in dit weefsel bevatten tissue factor op hun oppervlak. Dit eiwit bindt en vergemakkelijkt de activatie van het enzym factor VIIa dat vervolgens factor Xa activeert. Op zijn beurt activeert enzym factor Xa weer een grotere hoeveelheid van het enzym trombine. Deze hoeveelheid trombine is echter nog niet hoog

genoeg is om fibrine te vormen. Nu komen de bloedplaatjes eraan te pas. Deze cellen binden aan het beschadigde bloedvat en vormen de eerste plug om het gat te dichtten. Echter, ze dienen ook als oppervlak waarop de lage concentraties trombine leiden tot activatie van de stollingsfactoren XI, VIII, IX, V en X die de vorming van trombine versterken tot niveaus die in staat zijn fibrine te vormen. In dit celmodel voor de stolling kan men de bloedplaatjes zien als de bakstenen van het stolsel. Minstens zo belangrijk is de vorming van fibrine dat men kan beschouwen als het cement voor het stolsel. Een stevig huis, en een stevig stolsel, kan niet bestaan zonder bakstenen of zonder cement.

Als laatste activeren de bloedstollingeiwitten ook speciale eiwitten - zogenaamde protease geactiveerde receptoren- op het oppervlak van bloedvat- en bindweefselcellen. Dit leidt ertoe dat deze cellen gaan delen en in de wond bewegen. Op deze manier zorgt de stolling ervoor dat de wond dichtgroeit en herstelt. Wist u bijvoorbeeld waarom dieren hun wonden likken? Dit doen zij onder andere omdat het speeksel stollingseiwitten bevat die de wond laten genezen.

Anno 2016 is het schema volgens welke bloedstolling wordt gereguleerd bijzonder complex geworden; er zijn meer dan 50 eiwitten betrokken bij de bloedstolling en de regulering daarvan. Maar ondanks die complexiteit en ogenschijnlijke chaos werken deze eiwitten optimaal samen om bloedstolling goed te laten verlopen. Net zo chaotisch, maar op elkaar afgestemd als de woorden in een gedicht van Leo Vroman. Bloedstolling, zeer gewaardeerde toehoorders, is poëzie.

Bloedbaden (1): trombose, kanker en de consequenties.

Bloedstolling geeft lang niet altijd een voordeel. Naarmate men ouder wordt, verandert het voordeel van de bloedstolling soms in een nadeel. Er zijn een aantal omstandigheden en aanleidingen die het bloed laten stollen op plaatsen waar het niet gewenst is, namelijk in de bloedvaten. Het optreden van een bloedstolsel in de aderen noemen we veneuze trombose,

een situatie die gemiddeld per jaar bij 2 op de 1.000 mensen optreedt. Wanneer een bloedprop in de aderen losraakt en terecht komt in de longen, spreken we van een longembolie, een potentieel dodelijke situatie, met in Nederland, 2 tot 3 overlijdensgevallen per dag.

Grofweg kunnen we de oorzaken die leiden tot trombose, indelen in drie groepen; een verandering in de bloedvatwand, een verandering in de samenstelling van het bloed, of het stoppen van de bloedstroom. Dat laatste wordt ook wel stase genoemd. Deze drie groepen tezamen kennen we als de trias van Virchow. Een voorbeeld van veranderingen in het bloedvat is het slechter en rigide worden van de bloedvaten bij ouderen. Als voorbeeld voor veranderingen in de samenstelling van het bloed kan “Factor V leiden” genoemd kan worden. Dit is een hyperactief stollingseiwit dat alweer meer dan 20 jaar geleden ontdekt in ons laboratorium. Als laatste kan immobiliteit, zoals het urenlang zitten in vliegtuigen, genoemd worden als voorbeeld van stase. Gelukkig voor u duurt deze oratie slechts 45 minuten.

Eén van de meest voorkomende oorzaken van trombose is kanker. Het optreden van trombose is soms zelfs een voorteken van kanker. Trombose bij kankerpatiënten, of correcter, vaatontsteking bij kankerpatiënten als gevolg van een bloedprop, wordt ook wel het syndroom van Trousseau genoemd. Dit syndroom is vernoemd naar de Franse arts Armand Trousseau die het verband tussen kanker en trombose uitgebreid onderzocht heeft. Trousseau wordt dan ook vaak gezien als de wetenschapper die dit fenomeen voor het eerst beschreef. Desalniettemin beschreef zijn landgenoot Jean Baptiste Bouillaud dit fenomeen 20 jaar eerder al, in 1823. Dat Trousseau, en niet Bouillaud, gezien wordt als de ontdekker van kanker-gerelateerde trombose, is niet in de laatste plaats te wijten aan ironie; toen een student hem op 1 januari 1862 gelukkig Nieuwjaar kwam wensen, sprak Trousseau de inmiddels legendarische woorden: “Ik ben verloren: een aderontsteking die zich vannacht heeft geopenbaard, laat

geen twijfel meer toe over de aard van mijn ziekte.” Inderdaad overleed Trousseau een half jaar later aan maagkanker.

Epidemiologische studies laten zien dat ongeveer een kwart van alle trombosegevallen wordt veroorzaakt door kanker.⁴ De meeste wetenschappelijke studies tonen verder aan dat tot 8% van alle kankerpatiënten te maken krijgt met trombose. Maar het is aannemelijk dat het percentage kankerpatiënten met trombose vele malen hoger ligt. Bij alvleesklierkanker wordt het percentage zelfs op 50% geschat.⁴ Trombose is dan ook de tweede doodsoorzaak bij kankerpatiënten na de kanker zelf.⁴ Des te onbegrijpelijker is het voor mij dat er binnen de oncologische wereld nauwelijks interesse is voor trombose bij kankerpatiënten. Deze desinteresse uit zich ook in het wetenschappelijk onderzoek. Waar we al heel veel weten over de oorzaken die leiden tot trombose, daar weten we eigenlijk weinig tot niets over de oorzaken die leiden tot trombose bij kankerpatiënten. De wetenschappelijke wereld kan eigenlijk alleen maar gissen naar de oorzaken. Mogelijk scheidt de tumor stollingseiwitten uit die het bloed sneller laten stollen. Ook is het mogelijk dat de tumor een bloedvat dichtknijpt waardoor het bloed niet meer kan stromen, en stolt. De behandeling van kanker door het operatief verwijderen van de tumor, of behandeling met chemotherapie lijkt ook te kunnen leiden tot trombose, maar waarom blijft nog steeds onbekend.

Met name op het gebied van trombose als gevolg van chemotherapie hebben we in ons laboratorium reeds onderzoek gedaan. Zo heeft Lisa van den Hengel onderzoek gedaan naar de concentraties aan tumor-geproduceerd tissue factor in het bloed van kankerpatiënten, vóór en ná chemotherapie. Haar onderzoek toonde aan dat het uitscheiden van stollingseiwitten door de tumor als gevolg van chemotherapie, geen verklaring is voor het optreden van trombose als gevolg van de behandeling.⁵ In de toekomst zal mijn onderzoek zich nog meer focussen op de oorzaak van trombose in kankerpatiënten. Hierbij moet opgemerkt worden dat onderzoek op dit vlak zich lijkt af te spelen in twee

gescheiden onderzoeksvelden; namelijk het fundamenteel onderzoek dat gebruikt maakt van cel- en diermodellen, en het onderzoek dat gebruik maakt van patiëntengegevens en patiëntmateriaal. Het is mij inmiddels duidelijk geworden dat we geen grip krijgen op kanker-gerelateerde trombose als we de velden niet combineren. Bevindingen in patiëntenstudies moeten dienen als uitgangsbasis voor mechanistische studies in cel- en diermodellen. De fundamentele bevindingen kunnen vervolgens weer getest worden in patiënten. Daarom zal mijn leerstoel dienen als een brug tussen fundamenteel en klinisch onderzoek. Daarbij verbind ik basale trombose en hemostase onderzoekers met meer klinisch-georiënteerde onderzoekers van de afdelingen Klinische Epidemiologie en Heelkunde. Door middel van deze multidisciplinaire aanpak hoop ik in de toekomst wél duidelijk te krijgen wat de oorzaken zijn van trombose als gevolg van kanker, of de behandeling daarvan. Ik ben zelfs van mening dat het medisch onderzoek in het algemeen, alléén op korte termijn baanbrekende resultaten gaat opleveren, wanneer een dergelijke multidisciplinaire aanpak gehanteerd wordt.

In de laatste jaren is geprobeerd om testen te ontwikkelen waarmee voorspeld kan worden of een kankerpatiënt trombose krijgt en in aanmerking komt voor behandeling met bloedverdunners. Helaas zijn deze testen zijn niet erg nauwkeurig in het voorspellen van trombose. Alle kankerpatiënten preventief behandelen met bloedverdunners is ook geen optie omdat bloedverdunners het risico op fatale bloedingen verhogen. Het is zeer aannemelijk, maar grotendeels on-onderzocht, dat de eigenschappen van de tumor zelf, inclusief de fouten in het DNA – mutaties - leiden tot een hoger risico op trombose.⁶ Samen met mijn promovenda Betül Ünlü en dr. Suzanne Cannegieter zal ik mij in de toekomst richten op de rol van deze mutaties in het optreden van trombose en hun waarde als voorspeller van trombose bij kankerpatiënten.

Bloedbaden (2): effecten van stolling op kanker.

Dat kanker trombose kan veroorzaken moge nu duidelijk zijn. Maar het omgekeerde is ook waar; het optreden van trombose leidt tot een bijzonder slechte prognose voor kankerpatiënten.⁴ Men zou kunnen zeggen dat stolling in de bloedbanen van kankerpatiënten leidt tot ‘bloedbaden’. Patiënten met kanker en trombose hebben een 5 maal hogere kans te overlijden dan kankerpatiënten zonder trombose. Dit kan niet volledig verklaard worden door het optreden van trombotische complicaties. Het lijkt dus redelijk aan te nemen dat activatie van de bloedstolling ook een effect heeft op kanker.

Het grootste gedeelte van mijn wetenschappelijke carrière heb ik gewijd aan het vinden van verklaringen voor deze invloed van bloedstolling op kanker. Om te kunnen uitleggen hoe de bloedstolling kanker beïnvloedt, is het eerst noodzakelijk om uit te leggen hoe het kankerproces werkt. Gezegd moet worden dat deze uitleg een versimplificering is van de werkelijkheid. Zodra een gezonde cel een kankercel is geworden zal deze door celdeling aanleiding geven tot een tumor. Deze tumor kan slechts groter worden wanneer het bloedvaten aanmaakt die de tumor kunnen voorzien van zuurstof en voedsel. Maar hoe snel deze vaten ook worden aangemaakt, het is nóóit snel genoeg voor de tumor. Door een tekort aan zuurstof en nutriënten ontstaat er stress in de tumor en dat leidt er toe dat tumorcellen hun heil ergens anders gaan zoeken; de tumor zaait uit.

De bloedstolling beïnvloedt het groeien van een tumor op diverse manieren. Zo hebben we reeds kunnen aantonen dat geactiveerde stollingseiwitten kankercellen kunnen sturen in hun gedrag. Dit doen stollingsfactoren door te binden aan receptoreiwitten die zich bevinden op het oppervlak van deze cellen.⁷ Yascha van de Berg toonde aan dat stollingsfactoren kankercellen aanzetten tot het maken van signaalmoleculen die bloedvaten aantrekken.⁸ Daardoor kan de tumor zichzelf voorzien van voedingsstoffen en zuurstof. Maar tumorcellen kunnen zich ook vermeerderen door celdeling. Werk van Begüm Kocatürk liet zien dat bepaalde stollingseiwitten binden

aan integrines, de moleculaire handen en voeten van de cel. Dit leidt vervolgens tot celdeling en vermeerdering van het aantal tumorcellen.⁹

De bloedstolling speelt ook een zeer bepalende rol bij het uitzaaien van een tumor, ook wel tumor metastase genoemd.⁷ De tumor is in staat immuuncellen aan te trekken en deze immuuncellen scheiden op hun beurt weer stoffen uit die een tumorcel aanzetten tot het verlaten van de primaire tumor. Dr. Eliana Stanganello kon laten zien dat de stollingseiwitten die een tumor maakt, een bepaald soort immuuncellen – macrofagen - aantrekt. Ze onderzoekt op dit moment of het aantrekken van deze macrofagen een vereiste is voor het stimulerend effect van stollingseiwitten op metastase. Ook Chris Tieken heeft het effect van stollingsfactoren op metastase bestudeerd. Hij ontdekte dat stollingseiwitten botkankercellen veranderen en beweeglijker maken, een proces dat we in het Engels “epithelial-to-mesenchymal transition” noemen.¹⁰ Deze cellen komen daarom eerder in de bloedbaan terecht en metastaseren gemakkelijker. Als laatste vormen stollingseiwitten een bloedstolseltje om de tumorcellen heen dat de tumorcel beschermt als deze metastaseert.¹¹

Alhoewel de rol van stolling in metastasering uitgebreid onderzocht en sterk onderbouwd is in cel- en muismodellen, blijkt dit nog niet uit de medische praktijk. Sterker nog, wetenschappelijke studies waarin het effect van bloedverdunners op overleving van kankerpatiënten is getest, lijken aan te tonen dat bloedverdunners juist géén effect hebben op overleving.¹² Dit betekent, mijns inziens, nog niet dat bloedstolling geen effect heeft op kanker. Integendeel; ik ben van mening dat deze studies deels niet goed uitgevoerd zijn, en deels geen rekening houden met de complexiteit van de bloedstolling. De aangehaalde studies zijn veelal uitgevoerd met patiënten die al metastasen vertoonden. Gezien de rol van de bloedstolling in metastase is het dan ook volledig onbegrijpelijk dat voor deze patiënten is gekozen. Dit is in overeenstemming met het feit dat een aantal van deze studies

in sub-analyses vonden dat antistolling een positief effect heeft op overleving van patiënten met een goede prognose.^{13,14} We zijn dan ook gebaat bij patiëntselectie; alleen kankerpatiënten zonder metastase zouden bloedverdunners moeten krijgen¹⁵ en ik ben een groot voorstander van het uitvoeren van studies die effecten van bloedverdunners op overleving enkel in patiënten zonder metastasen bepalen.

Zoals eerder aangehaald is remming van de bloedstolling mogelijk ineffectief vanwege de complexiteit van de bloedstolling. Inderdaad lijkt het zo te zijn dat bloedverdunners die aangrijpen op meerdere stollingsenzymen, een minder effectieve werking op kanker hebben dan bloedverdunners die slechts één of twee enzymen remmen. Dit suggereert dat niet alle stollingseiwitten hetzelfde effect hebben op kanker. Het suggereert zelfs dat bepaalde stollingseiwitten tegenovergestelde effecten hebben op kanker. Met de komst van bloedverdunners die aangrijpen op slechts één enkel stollingsenzym - de zogenaamde “direct oral anticoagulants” - wordt het wellicht mogelijk beter te bepalen hoe stollingsenzymen van elkaar verschillen met betrekking tot hun effect op kanker. Het wordt misschien zelfs mogelijk deze bloedverdunners te gebruiken als behandeling tegen kanker. Dr. Jeroen Buijs zoekt uit of het gebruik van deze vorm van bloedverdunners tumorgroei remt, metastasering remt, of zelfs alle twee. Maar de complexiteit van de bloedstolling lijkt nog een extra dimensie te bevatten. Zo lijkt het uit te maken of één en hetzelfde stollingsenzym wordt gemaakt door de lever, de plaats waarin in een gezond lichaam de stollingsenzymen worden gemaakt, of in de tumorcel. Chantal Kroone heeft dat onderzocht voor één van die stollingsenzymen, factor VII. Ze kwam tot de conclusie dat factor VII in de tumorcellen stimuleert tot biologische processen die metastase bevorderen. Factor VII uit het bloed, dus het lever-gemaakte factor VII, lijkt metastasering juist te remmen. Maaïke Kaptein houdt zich bezig met de vraag hoe, en met name waarom tumorcellen stollingseiwitten maken en hoe mutaties van genen bijdragen aan de productie van stollingseiwitten in de tumor. Het

zou zo maar kunnen zijn dat de mutaties die leiden tot stollingseiwitproductie in tumoren dezelfde zijn als diegenen die ook geassocieerd zijn met trombose in kankerpatiënten. Samenvattend kan dus worden gesteld dat we in de toekomst antistolling zouden moeten gaan gebruiken op basis van de karakteristieken van de tumor en de patiënt.

Recentelijk heeft ons onderzoeksteam een zeer interessante ontdekking gedaan. Bloedstollingseiwitten zijn ook in grote mate betrokken bij de vorming van de zogenaamde kankerstemcellen. Dit zijn de cellen in de tumor die direct verantwoordelijk zijn voor metastasering en chemoresistentie, dat wil zeggen het omzeilen van chemotherapie. Om deze reden zijn kankerstemcellen de heilige graal van de tumorbiologie. Als we duidelijk krijgen hoe deze cellen ontstaan, kunnen we wellicht nog beter vat krijgen op kanker. Daarom zal een groot deel van mijn toekomstig onderzoek gewijd zijn aan de rol van stollingseiwitten in de vorming van deze cellen. Ook hier zie ik een grote rol voor multidisciplinair onderzoek waarbij in samenwerking met de afdelingen Heelkunde en Pathologie uitkomsten uit patiëntenstudies aanleiding moeten geven tot hypothesen die getoetst kunnen worden middels fundamentele studies. Omgekeerd moeten die fundamentele studies ook weer leiden tot translatie, dat wil zeggen het gericht ontwikkelen van geneesmiddelen op basis van die fundamentele studies.

Bloedbaden (3): overheidsbeleid en de wetenschap.

In het volgende gedeelte van mijn openbare les wil ik mijn visie geven op de nieuwe weg die de Nederlandse overheid is ingeslagen met betrekking tot het sturen en financieren van wetenschappelijk onderzoek. Ik zal uiteenzetten waarom het overheidsbeleid met betrekking tot wetenschapsfinanciering gaat leiden tot een 'wetenschappelijk bloedbad'. Ik ben mij bewust van het feit dat dit onderwerp bij meerdere oraties en opiniestukken aan de orde is geweest, maar het blijft mijns inziens belangrijk te blijven denken en discussiëren over dit onderwerp.

Al sinds jaar en dag is de wetenschap afhankelijk van geld dat beschikbaar wordt gesteld door collectebusfondsen en andere fondsen en de overheid, met name het Ministerie van Onderwijs, Cultuur en Wetenschap. Nu heeft dit ministerie onlangs de Wetenschapsvisie 2025 uitgebracht.¹⁶ In deze visie wordt gesteld, dat de Nederlandse wetenschap er goed voor staat. Desondanks bestaat het risico dat Nederland wetenschappelijk terrein dreigt te verliezen. Ook wordt gesteld dat Nederlandse investeringen in wetenschap dreigen achter te blijven bij die van veel andere landen. Het is dan ook merkwaardig dat het rijk afziet van extra investeringen in de wetenschap. Toegegeven, er wordt geld vrijgemaakt voor de onderzoeksgroepen die Europese beurzen binnen halen, maar op deze manier doet het rijk een investering in onderzoeksgroepen die toch al bulken van het geld. Om in de Vroman-stijl te blijven; de ambitie van het rijk om een kenniseconomie te behouden en haar weigering om meer te investeren in wetenschap, rijmen niet met elkaar. Wat kunnen we dan wel verwachten van het rijk? In de Wetenschapsvisie worden een aantal initiatieven genoemd die de wetenschappelijke kwaliteit moeten blijven garanderen. Ik ga in op een aantal van deze initiatieven.

Het eerste initiatief is de Nationale Wetenschapsagenda.¹⁷ In deze Wetenschapsagenda is vastgelegd waar we de komende tien jaar wetenschappelijk onderzoek aan gaan doen. De onderwerpen zijn vastgesteld door wetenschappers, ondernemers, burgers en de overheid. Alle lagen van de maatschappij mochten wetenschappelijke vragen indienen en die werden in categorieën ingedeeld. Deze categorieën vormen de speerpunten van de Nederlandse wetenschap. Prima initiatief, maar knullig uitgevoerd, zoals ook al vastgesteld door de hooggeleerde Rosendaal in het Universiteitsblad Mare.¹⁸ Laat ik er eens een aantal ingediende vragen uitlichten.

1. "Heeft de huidige generatie jonge mannen minder (volle) baardgroei dan de vorige generatie?" Welk wetenschappelijk belang ligt achter deze vraag? Op welke observaties is deze vraag gebaseerd? Werd er gekeken

naar oude foto's of schilderijen? En hoever terug gaat het referentiemateriaal? Werd er rekening gehouden met modetrends? In de jaren '60 en '70 waren baarden heel hip. Tegenwoordig wat minder.

2. "Kunnen we onderzoek doen naar voeding/leefwijze zodat we kleine mensen krijgen?" Even verder lezen leert dat de steller van de vraag kleine mensen prefereert boven grote mensen, omdat ze in kleinere auto's kunnen rijden en in kleinere huizen kunnen wonen. Is dit ethisch verantwoord onderzoek? En is het antwoord op deze vraag op een ethische manier te bepalen? En is het wel wenselijk dat mensen kleiner worden? Wordt het dan niet lastiger om een pak hagelslag van het bovenste schap in de supermarkt te pakken?
3. "Waardoor "slingert" de stroop op de pannenkoek als deze van de lepel valt?" Om de wetenschappelijke validiteit van deze vraag te testen, heb ik dit thuis getest. Mijn stroop slingerde niet. Dus, gaat deze bevinding altijd op? Berust de bevinding van de vraagsteller op een gestandaardiseerd protocol? Ligt het misschien ook aan de vorm van de lepel? Zelf gebruikte ik geen lepel maar een schenkfles.
4. "Kan de 3D printtechniek worden ingezet om nu nog dure medicijnen zelf te printen?" Deze persoon heeft zich nooit gerealiseerd dat de werkzaamheid van een medicijn niet ligt aan de vorm van een pil, maar aan de inhoud van de pil.
5. Als laatste: "moet cafeïne niet worden verboden vanwege haar toxische effecten?" Ik kan U verzekeren dat als cafeïne wordt verboden, er geen enkele vorm van wetenschap meer plaatsvindt.

Op zich zijn al deze vragen interessant. Maar ze zijn interessanter als onderwerp voor de bladen "Quest" en "Kijk" dan als wetenschappelijke vragen. Deze vragen tonen aan dat de maatschappij slechts marginaal kan bijdragen aan de wetenschapsagenda. En dat is ook volstrekt logisch; het grootste gedeelte van de maatschappij is immers niet opgeleid om wetenschap te bedrijven. Ik zou zelfs willen stellen dat met

de Wetenschapsagenda de burger misleid wordt; want gaan we de komende tien jaar onderzoek doen aan snorren, baarden, kleine mensen en stroopbunngels? Ik denk het niet. En ik hoor u denken; is de Wetenschapsagenda dan volledig nutteloos? Dat denk ik ook niet. Maar het heeft wel wat aanpassingen nodig. De Wetenschapsagenda zou kunnen profiteren van een wat meer wetenschappelijke benadering. Ik stel voor dat bij het samenstellen van een volgende Wetenschapsagenda de ingestuurde vragen worden getoetst op wetenschappelijk en ethisch gehalte door een specifiek daarvoor ingestelde commissie. Een orgaan dat vragen herdefinieert of desnoods weigert. Tevens denk ik dat de Wetenschapsagenda zou moeten dienen als een leidraad voor onderzoeksonderwerpen, zonder een financieringsinstrument te zijn.

Ook de wetenschap zelf is deels of misschien wel volledig schuldig aan het onvermogen van de maatschappij om relevante wetenschappelijke vragen te stellen. De maatschappij financiert wetenschappelijk onderzoek en we zijn het als wetenschappers aan de maatschappij verplicht haar zo volledig mogelijk op de hoogte te stellen van de ontwikkelingen in de wetenschap. Ondanks grote verbeteringen op het vlak van wetenschapscommunicatie richting de maatschappij zijn wetenschappers nog steeds niet goed in staat wetenschap naar de maatschappij te brengen. Iedere wetenschapper zou minstens één keer per jaar voorlichting moeten geven over wetenschap op basis- en middelbare scholen. Ik heb me hier in het verleden voor ingezet en zal me in de toekomst nog meer inzetten om wetenschap naar scholen en bibliotheken te brengen en het publiek te informeren via de media.

Een tweede probleem aan de Wetenschapsagenda is dat het onderzoek prioriteert op basis van de vragen die zijn ingediend. Met andere woorden, alleen dat onderzoek dat genoemd wordt in de wetenschapsagenda, komt in aanmerking voor geld. Kanker is een vaak voorkomend onderwerp in de wetenschapsagenda. Het Nederlandse kankeronderzoek is niet noodzakelijk sterker dan het

kankeronderzoek elders. Op het gebied van trombose zijn er veel minder vragen ingediend, terwijl het onderzoek op het gebied van trombose en hemostase vooraanstaand is in de wereld. Dus de wetenschapsagenda selecteert niet noodzakelijk de wetenschappelijke lijnen die het zo goed doen in Nederland. Ik vermoed dat op deze wijze meerdere excellente onderzoekslijnen de nek om worden gedraaid, simpelweg omdat het om minder “populaire” ziekten gaat, of om wetenschap die het grotere publiek niet direct raakt.

Een derde trend die ik signaleer in de wetenschapsagenda is het transleren van wetenschap; met andere woorden, het direct kunnen toepassen van onderzoeksresultaten in de praktijk. Wanneer we bijvoorbeeld kijken naar de ingediende vragen met betrekking tot diabetes, dan gaat 70% van de vragen over diagnose, preventie en behandeling. Slechts 30% betrof fundamentele vragen. Bij hart- en vaatziekten liggen die percentages zelfs op 78 tegenover 22%. Betekent dit dat driekwart van het onderzoek in de “life sciences” gericht moet zijn op diagnose, preventie en behandeling? Dit is volstrekt onwenselijk. Wanneer het fundamentele biomedisch onderzoek volledig ten koste gaat van het translationele onderzoek, gaat Nederland de slag verliezen. Geen translationeel onderzoek zonder fundamenteel onderzoek. Als beste voorbeeld dient de ontdekking van de structuur van DNA door Watson en Crick, één van de meest bepalende ontdekkingen in het fundamentele onderzoek ooit. Watson en Crick waren niet op zoek naar een oorzaak voor, of een behandeling van een ziekte. Toch is hun werk van onschatbare waarde geweest voor het biomedisch onderzoek en de behandeling van patiënten met uiteenlopende ziekten.

De wetenschap als melkkoe.

Een aanbeveling die de overheid doet richting de wetenschap, en dit is een punt dat raakt aan de translatie van wetenschap, is het bevorderen van samenwerking tussen universiteiten en bedrijfsleven. Alhoewel het niet op die manier beschreven wordt, moet de maatschappij een economisch voordeel kunnen halen uit wetenschap en moet het bedrijfsleven mede

kunnen bepalen waar onderzoek aan moet worden gedaan. Valorisatie heet dat.

Sinds jaar en dag is de Nederlandse Wetenschapsorganisatie (NWO) het orgaan via welke het rijk wetenschappelijk onderzoek financiert. Om valorisatie te stimuleren heeft het ministerie besloten dat alle aanvragen voor financiering die gericht worden aan NWO, voorzien moeten zijn van een valorisatieplan. Met andere woorden, hoe gaan de maatschappij en bedrijfsleven profiteren van het onderzoek. Nu geeft dat onmiddellijk twee problemen.

Het eerste probleem is dat fundamenteel onderzoek lastiger te valoriseren is dan toegepast onderzoek. Ik neem mijn eigen onderzoek als voorbeeld. Een rol voor de bloedstolling in kanker zou kunnen betekenen dat antistolling als therapie gebruikt kan worden bij de bestrijding van kanker. Maar concreter dan dat wordt het op dit moment niet. En zo kan ik mij voorstellen dat het nog lastiger is valorisatie te voorspellen voor onderzoekers die werken aan basale mechanismen zoals celdeling en regulatie van gentranscriptie in bacteriën en gist. Op zich lijkt het ministerie van OCW dat zich ook te hebben gerealiseerd. In de Wetenschapsvisie 2015 wordt gesteld: “we behouden de financiële ruimte voor ongestuurd en nieuwsgierigheidsgedreven onderzoek ... en in het bijzonder de Vernieuwingsimpuls”, het Veni-Vidi-Vici systeem. Men zou dus mogen verwachten dat valorisatie niet zo’n sterke focus zou hebben bij de Vernieuwingsimpuls. Groot was dan ook mijn verbazing toen ik bij de beoordeling van mijn laatste Vici aanvraag het volgende las, en ik citeer: “De commissie is van mening dat de kennisbenutting en implementatie concreter had gekund, bijvoorbeeld door te verwijzen naar specifieke groepen en specifieke industriële partners.” Valorisatie speelt dus blijkbaar toch een belangrijke rol bij ongestuurd en nieuwsgierigheidsgedreven onderzoek.

Een tweede probleem is dat onderzoek, en in het bijzonder het fundamentele onderzoek, zich slecht laat voorspellen.

Mijn werk voorspelt dat antistolling kanker remt, maar het zou evengoed kunnen dat antistolling bijeffecten heeft die het kanker-remmende effect teniet doen, of kanker zelfs erger maken. Dat onvoorspelbare maakt het bedenken van valorisatie voorafgaand aan het onderzoek een volledig nutteloze bezigheid.

Natuurlijk is het gemakkelijk kritiek leveren zonder alternatieven aan te dragen. Als alternatief stel ik voor dat ontvangers van onderzoeksgeld, na afsluiting van het project, een verplicht valorisatierapport opstellen. Dit heeft als voordeel dat de onderzoeker met 100% zekerheid kan garanderen dat valorisatie mogelijk is en in welke vorm. Dit valorisatierapport kan vervolgens gebruikt worden als portfolio om bedrijven aan te trekken die voor een vergoeding de uitkomsten mogen gebruiken. Als tweede alternatief stel ik een systeem voor waarbij universiteiten een strategische alliantie aangaan met een of meerdere bedrijven die jaarlijks een vergoeding betalen. Wetenschappelijke resultaten die economisch gevaloriseerd kunnen worden komen dan het eerst beschikbaar voor deze bedrijven. Dit voorkomt het onnodig schrijven van valorisatierapporten vóór het indienen van een wetenschappelijk voorstel, scheelt teleurstellingen en garandeert een continue cashflow voor de universiteit.

Dankwoord.

Ik ben nu bijna aan het einde van mijn openbare les, maar niet voordat ik een aantal personen bedankt heb voor hun steun en inzet. Ten eerste wil ik het college van bestuur van de Universiteit Leiden en de raad van bestuur van het LUMC bedanken voor het gestelde vertrouwen en mijn benoeming.

Mijn interesse voor de wetenschap werd 20 jaar geleden gewekt door dr. Paul van Bergen en dr. Henegouwen tijdens mijn stage bij de afdeling Moleculaire Celbiologie aan de Universiteit Utrecht. Het zal mij altijd bijblijven hoe dr. Van Bergen en dr. Henegouwen af en toe stil bleef staan op de gang om een wetenschappelijk probleem te overdenken en dit kon

af en toe een tijdje duren. Zijn kijk op de wetenschap heeft me geïnspireerd en in zekere zin is hij mijn wetenschappelijke vader. Daarna kreeg ik de kans promotieonderzoek te doen op de afdeling Experimentele Inwendige Geneeskunde op het AMC, enigszins chaotisch maar zeer hartstochtelijk begeleid door professor Maikel Peppelenbosch. Tijdens mijn promotieonderzoek kwam ik, door toedoen van Maikel, voor het eerst in aanraking met het verband tussen bloedstolling en kanker. Ik heb deze onderzoekslijn daarna nooit meer losgelaten. Ik mocht daarna het verband tussen bloedstolling en kanker verder onderzoeken aan The Scripps Research Institute in La Jolla, Californië, onder begeleiding van professor Wolfram Ruf. Gedurende mijn promotieonderzoek heb ik me met name toegelegd op celmodellen voor bloedstolling en het verband tussen stolling en kanker. Professor Ruf leerde me verder te kijken dan het celmodel. Alleen in de context van het hele organisme kan gekeken worden naar de effecten van stollingseiwitten op het uitzaaien van tumoren. Van deze zienswijze heb ik de laatste 10 jaar enorm geprofiteerd.

11

Hooggeleerde Reitsma, beste Pieter, ik kende je vanuit mijn tijd op het AMC, en toen ik na drie jaar terugkeerde uit Californië, twijfelde ik geen moment. Als iemand na mijn Amerika avontuur mijn mentor moest zijn, dan was jij het. Dat je naar het LUMC vertrok en me op het laatste moment meesleepte was nogal onverwacht, maar bleek achteraf één van de beste dingen te zijn die me zijn overkomen. Je hebt me in mijn LUMC tijd gemaakt tot de onderzoeker die ik nu ben. In deze tijd heb ik mijn aanpak waarin cellulaire en muismodellen voor stolling centraal staan, mogen completeren met het genereren van hypothesen op basis van patiëntenmateriaal. Dat ik hier vandaag nu sta heb ik grotendeels aan jou te danken, en ik vind het een grote eer in bepaalde opzichten je werk te mogen voortzetten.

Hooggeleerde Osanto, beste Susanne, ik heb op het LUMC ook een tijdje onder jouw vleugels kunnen werken. Jij hebt mijn interesse gewekt voor trombose bij kankerpatiënten en daar

ben ik je zeer erkentelijk voor. Onze wekelijkse besprekingen zijn één van de hoogtepunten van de week.

De hooggeleerde Rosendaal ben ik ook veel dank verschuldigd. Toen ik hem op 18 april 2013 vertelde dat ik van plan was een nieuw wetenschappelijk avontuur te beginnen, zette hij, tegen mij verwachting in, een cascade in werking die uiteindelijk heeft geleid tot mijn benoeming. We zijn formeel geen collega's meer binnen de sectie Trombose en Hemostase, maar ik hoop nog vaak bij binnen te lopen voor advies en een dosis bruin fruit.

Hooggeleerde Rabelink, beste Ton, ook jij was instrumenteel in mijn benoeming en ik ben je zeer erkentelijk voor de kansen die je me hebt geboden, als hoogleraar, als lid van het management team van de afdeling Inwendige Geneeskunde, en de kansen die je me biedt om het onderzoek van de sectie Trombose en Hemostase verder uit te bouwen en nog succesvoller te maken.

De staf van de sectie Trombose en Hemostase ben ik ook zeer dankbaar voor hun hulp en steun in de afgelopen jaren. Jeroen Eikenboom, Menno Huisman, Felix van der Meer, Suzanne Cannegieter, Ton van den Besselaar, Bart van Vlijmen en Mettine Bos, ik hoop nog lang met jullie de wetenschappelijke lijnen van de sectie te blijven uitzetten. Brechje Kock, je bent mijn professionele steun in bange dagen.

Voorts bedank ik mijn promovendi, Yascha, Lisa, Begüm, Chris, Betül, Chantal en Maaïke, mijn studenten en de analisten van de sectie Trombose en Hemostase. Jullie zijn de breinen en handen die mijn initiële hersenspinsels omzetten in data en wetenschappelijke artikelen.

Ik bedank mijn familie; mijn tante en oom die mij jaren opgevangen hebben toen het wat slechter ging in mijn leven en mijn zus die altijd voor me klaar stond en staat. Mijn schoonouders ben ik dankbaar voor het bijspringen in de thuissituatie, waardoor ik staat ben mijn werk op het LUMC

uit te voeren. Mijn moeder die ik helaas te kort gekend heb, en ook mijn vader, die ik helaas te weinig zie in een jaar, ben ik dankbaar.

Ten slotte het echte thuisfront: Koen, Tim en Daan. Als ik 's avonds thuis kom zit papa's werk nog in zijn hoofd. Maar als jullie enthousiast naar me toe komen rennen zodra ik de deur open doe ben ik gelijk wetenschapper af en weer papa. Tot slot Marjolein; we hebben elkaar leren kennen op het laboratorium. Na zes maanden besloot je, ondanks een lopend promotietraject, met me mee te reizen naar San Diego. Daar vormden we, als plaatjes en fibrine, als bakstenen en cement, niet alleen een hecht koppel maar ook een twee-mans onderzoeksteam. Ook nadat we terugkeerden bleven we, ondanks tegenslagen, plaatjes en fibrine en bleef je me steunen in mijn wetenschappelijk ambities. Ik hoop je steun nog heel lang te hebben.

Tot slot nog enkele woorden van Leo Vroman:

.....echt ingewikkeld wordt het pas
op benatbaar simpel glas.

Daar wordt eerst ook fibrinogeen
op afgezet
maar dan komt kininogeen
en verwijdert het.

Plaatjes komen te laat
om het fibrinogeen te vinden
op zo'n glazen plaat

behalve in nauwe ruimtes
waar het plasma per oppervlak
niet genoeg kininogeen bevat
om het fibrinogeen te vervangen

dat daar dus blijft zitten en dat merken de bloedplaatjes
allemaal

en die plakken daar dan ook speciaal.¹⁹

Ik heb gezegd.

Referenties

- 1 L. Vroman, Tussen de oppervlakken, uit: "De gebeurtenis en andere gedichten." 2001. Uitgeverij Querido. ISBN 9789021486963.
- 2 Dissertatie Christiaan Wilhelm Hemker. "De ontdekking van protrombine." 1981, Universiteit van Maastricht.
- 3 Charles A. Owen. "A History of Blood Coagulation." 2001. ISBN 1893005909.
- 4 Timp JF1, Braekkan SK, Versteeg HH, Cannegieter SC. Epidemiology of cancer-associated venous thrombosis. *Blood*. 2013; 122: 1712-23.
- 5 Van den Hengel LG, Van Steijn-van Tol AQ, Bertina RM, Versteeg HH, Osanto S. Microparticle-associated tissue factor activity in plasma is unaffected by cytolytic chemotherapy treatment in metastatic testicular cancer patients. *Thromb Res*. 2013; 131: 187-9.
- 6 Tumor oncogene (KRAS) status and risk of venous thrombosis in patients with metastatic colorectal cancer. Ades S, Kumar S, Alam M, Goodwin A, Weckstein D, Dugan M, Ashikaga T, Evans M, Verschraegen C, Holmes CE. *J Thromb Haemost*. 2015; 13: 998-1003.
- 7 Van den Berg YW, Osanto S, Reitsma PH, Versteeg HH. The relationship between tissue factor and cancer progression: insights from bench and bedside. *Blood*. 2012; 119: 924-32.
- 8 Van den Berg YW, Van den Hengel LG, Myers HR, Ayachi O, Jordanova E, Ruf W, Spek CA, Reitsma PH, Bogdanov VY, Versteeg HH. Alternatively spliced tissue factor induces angiogenesis through integrin ligation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009; 106: 19497-502.
- 9 Kocatürk B, Van den Berg YW, Tiekens C, Mieog JS, de Kruijf EM, Engels CC, Van der Ent MA, Kuppen PJ, Van de Velde CJ, Ruf W, Reitsma PH, Osanto S, Liefers GJ, Bogdanov VY, Versteeg HH. Alternatively spliced tissue factor promotes breast cancer growth in a $\beta 1$ integrin-dependent manner. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013; 110: 11517-22.
- 10 Tiekens C, Verboom MC, Ruf W, Gelderblom H, Bovée JV, Reitsma PH, Cleton-Jansen AM, Versteeg HH. Tissue factor associates with survival and regulates tumour progression in osteosarcoma. *Thromb Haemost*. 2016 Jan 14; 115(5).
- 11 Palumbo JS, Talmage KE, Massari JV, La Jeunesse CM, Flick MJ, Kombrinck KW, Hu Z, Barney KA, Degen JL. Tumor cell-associated tissue factor and circulating hemostatic factors cooperate to increase metastatic potential through natural killer cell-dependent and-independent mechanisms. *Blood*. 2007; 110: 133-41.
- 12 Sanford D, Naidu A, Alizadeh N, Lazo-Langner A. The effect of low molecular weight heparin on survival in cancer patients: an updated systematic review and meta-analysis of randomized trials. *J. Thromb. Haemost*. 2014; 12: 1076-85.
- 13 Klerk CP, Smorenburg SM, Otten HM, Lensing AW, Prins MH, Piovella F, Prandoni P, Bos MM, Richel DJ, Van Tienhoven G, Büller HR. The effect of low molecular weight heparin on survival in patients with advanced malignancy. *J Clin Oncol*. 2005; 23: 2130-5.
- 14 Lee AY, Rickles FR, Julian JA, Gent M, Baker RI, Bowden C, Kakkar AK, Prins M, Levine MN. Randomized comparison of low molecular weight heparin and coumarin derivatives on the survival of patients with cancer and venous thromboembolism. *J Clin Oncol*. 2005; 23: 2123-9.
- 15 Spek CA, Versteeg HH, Borensztajn KS. Anticoagulant therapy of cancer patients: Will patient selection increase overall survival? *Thromb Haemost*. 2015; 114: 530-6.
- 16 Wetenschapsvisie 2025: keuzes voor de toekomst. <https://www.rijksoverheid.nl/documenten/rapporten/2014/11/25/wetenschapsvisie-2025-keuzes-voor-de-toekomst>
- 17 Nationale Wetenschapsagenda. <http://www.wetenschapsagenda.nl>
- 18 Frits Rosendaal. "Schrijdt de beschaving voort? Tja." <http://www.mareonline.nl/archive/2015/11/11/schrijdt-de-beschaving-voort-tja>

- 19 L. Vroman, uit: "Liefde, sterk vergroot." 1981. Uitgeverij Querido. ISBN 9789021486833.

PROF.DR. H.H. VERSTEEG



- 1993-1998 Studie Biologie aan de University Utrecht.
- 2003 Promotie aan de Universiteit van Amsterdam.
- 2003-2004 Postdoctoral fellow, Academisch Medisch Centrum Amsterdam.
- 2004-2007 Postdoctoral fellow, The Scripps Research Institute, La Jolla, CA, USA.
- 2007-2009 Senior postdoctoral fellow, Leids Universitair Medisch Centrum.
- 2009-2012 Universitair docent, Leids Universitair Medisch Centrum.
- 2012-2015 Universitair hoofddocent, Leids Universitair Medisch Centrum.
- 2015-heden Hoogleraar Inwendige Geneeskunde, Universiteit van Leiden

De bloedstolling is een krachtig, snel, maar ook bijzonder complex mechanisme dat ons beschermt tegen bloedverlies na verwonding. De bloedstolling verloopt bij bijna iedereen normaal, maar vanwege die complexiteit gaat er af en toe wel eens iets mis. Het bloed stolt dan in de bloedvaten en dan spreken we van trombose.

Eén van de meest voorkomende oorzaken van trombose is kanker. Kankerpatiënten met trombose hebben een zeer hoge kans te overlijden maar het is zo goed als onbekend waarom kankerpatiënten een verhoogde kans op trombose hebben. Daarnaast lijkt trombose ook een effect te hebben op het verloop van het kankerproces; overmatige bloedstolling versnelt de groei van tumoren en bevordert metastase. Het is daarom belangrijk dat de rol van de bloedstolling bij kanker en kanker-geassocieerde trombose een plaats krijgt binnen het oncologisch onderzoek, waarbij mechanistisch onderzoek en klinisch onderzoek elkaar completeren. Alleen dan zijn we in staat te ontdekken waarom kanker en trombose met elkaar verweven zijn, en hoe we moeten ingrijpen in de vicieuze cirkel.



Universiteit
Leiden