

Prof.dr. M. Tijsterman

Over Darwin en DNA, over schoonheid in vergankelijkheid



Universiteit
Leiden

Bij ons leer je de wereld kennen

Over Darwin en DNA, over schoonheid in vergankelijkheid

Oratie uitgesproken door

Prof.dr. M. Tijsterman

bij de aanvaarding van het ambt van hoogleraar op het gebied van

Genoomstabiliteit

aan de Universiteit Leiden

op vrijdag 5 februari 2016.



**Universiteit
Leiden**

Mijnheer de Rector Magnificus, zeer gewaardeerde toehoorders,

Toen ik begon met het schrijven van deze oratie, heb ik mijzelf eerst afgevraagd: wat kan ik hier vanmiddag eigenlijk bereiken? Wie horen mij aan? Wat is hun achtergrond en wat is hun kennis? Waarmee kan ik uw interesse wekken opdat u niet al na 5 minuten wegdommelt of, geïnteresseerd kijkend, aan iets anders gaat zitten denken? U bent een zeer gemêleerd gezelschap en zie daar een formidabele taak om zonder audiovisuele ondersteuning een verhaal af te steken dat 45 minuten lang boeit, dat zowel inzicht verschaft als aan het denken zet, dat beklijft en niet al vergeten is na een glas jus d'orange tijdens de hiernavolgende receptie.

Na enige overpeinzingen heb ik mijzelf de volgende doelen gesteld: dat u na afloop van deze lezing de ontstaansgeschiedenis van de ziekte kanker kent. Dat u zich realiseert dat deze ziekte bij lang leven onafwendbaar is. Onafwendbaar, omdat zij het directe gevolg is van een allesomvattend principe binnen de biologie: natuurlijke selectie op overleving, in dit geval niet van organismen maar van cellen. Dat kanker daarmee een Darwinistische ziekte is die zich ontwikkelt langs conceptueel vrij eenvoudige principes, welke ik u zal uitleggen. Maar onafwendbaar betekent niet dat zij niet te bestrijden valt, en ik zal u voorspiegelen hoe het basaal wetenschappelijk onderzoek uitgevoerd in mijn onderzoeksgroep kan bijdragen, enerzijds aan een beter begrip van de oorzaak van kanker, anderzijds aan de bestrijding ervan.

Daarnaast wil ik u tot nadenken aanzetten over de mate waarin diezelfde Darwinistische principes ook buiten de biologie een belangrijke rol spelen. Dat krachtige selectie door bewust aangebrachte maar vaak ook door onbewust aanwezige omgevingsfactoren bepalend is bij het scheppen van een landschap of een klimaat; bijvoorbeeld een onderzoeksklimaat. Dat er voldoende besef moet zijn dat selectiedruk menselijk gedrag sterk beïnvloedt, en dat positief bedoelde impulsen ook ongewenste uitkomsten kunnen hebben. En ik zal pleiten voor

een ambitieuze open onderwijs- en onderzoekscultuur waar ruimte is voor creativiteit en waar integriteit voorop staat.

Ambitieuze doelen voor de komende 40 minuten, maar mocht ik niet slagen in deze missie dan troost ik mij met de gedachte dat u het altijd nog een keer kunt nalezen.

Verwondering

Laat ik deze openbare les beginnen met u te verwonderen. Verwonderen over de enorme complexiteit van biologische systemen, de schoonheid ervan, de onwaarachtigheid. Als ik u vraag: wat is het meest ingenieuze, het meest prachtige wat u ooit in uw leven heeft gezien - denk daar maar even twee seconden over na - ... wie van u zegt dan: het menselijk lichaam? Ik denk niemand. Vrijwel alles waar men aan denkt bij die vraag is het product van menselijk handelen: een schilderij van Vermeer, de Taj Mahal, een compositie van Pharrell Williams (of van Bach, voor de meer conservatieven onder u), maar zelden wordt gedacht aan de mens zelf. Het is te alledaags, te vanzelfsprekend. De complexiteit van het menselijk lichaam is echter duizelingwekkend: denk alleen maar even aan de coördinatie die vereist is om gedachteloos te corrigeren na een misstap; denk aan het regenererende proces dat een wond doet herstellen, of denk aan de spijsvertering die voldoende energie uit een boterham met kaas extraheert om er een half uurtje op te kunnen fietsen. Achter enkel het opsteken van deze vinger gaan al zo verschrikkelijk veel op moleculair niveau perfect gecoördineerde processen schuil dat je er eigenlijk een studie biologie voor achter de rug moet hebben, en al wat ouder zijn, om het op waarde te schatten. Even wat duizelingwekkende getallen voor de niet-biologen: ons lichaam bevat tien tot de veertiende cellen, een 1 met 14 nullen erachter, een onwerkelijk groot getal dat moeilijk tastbaar te maken is. Het zijn net zoveel cellen als dat er mensen zijn op 14.000 planeten aarde. Heel veel cellen dus, die op zichzelf allemaal kleine gespecialiseerde fabriekjes zijn.

Vrijwel al die cellen of het nu darmcellen, huidcellen of neuronen zijn, al die cellen die samen het lichaam maken, bevatten dezelfde genetische informatie, die is opgeslagen in een molecuul met de chemische naam Desoxyribonucleïnezuur, oftewel DNA. Onze genetische informatie is gelegen op 23 chromosoomparen en staat geschreven in een taal die slechts 4 letters kent: de basen G, A, T en C. Slechts 4 letters, maar daar hebben we er dan per cel - en hier neemt de verwondering een nieuwe vlucht - 12 miljard van. Twaalf miljard letters, wat overeenkomt met 4.000 kopieën van de bijbel, of met 12.000 kopieën van Charles Darwin's "Origin of species" - mijns inziens een veel belangrijker boek als je wilt begrijpen hoe het leven in elkaar steekt, maar dat terzijde. Bij elkaar worden die 46 chromosomen, die 12 miljard letters, het humane genoom genoemd. Het genoom, gedefinieerd als het genetische materiaal van een organisme. Mijn leerstoel genoomstabiliteit betreft de stabiliteit van het erfelijk materiaal, het behoud van genetische integriteit en informatie, ter voorkoming van ziekte en ter instandhouding van de soort.

Dit genoom is reeds bij onze conceptie aanwezig, wanneer de helft van het DNA van uw moeder samenkomt met de helft van het DNA van uw vader. Daar komt geen informatie meer bij en hier hebben we het dus voor de rest van ons leven mee te doen. Tijdens onze ontwikkeling vanaf de eencellige zygote tot aan het volwassen lichaam en tijdens iedere celdeling hierna wordt dit DNA eerst volledig gekopieerd alvorens beide dochtercellen een identiek exemplaar erven. Hierdoor bezit elke cel (rode bloedcellen uitgezonderd, die bevatten geen DNA) de volledige genetische informatie die nodig is om een mens te maken. Cellen zijn op dit DNA aangewezen, omdat het DNA codeert voor de bouwstenen en enzymen die elke cel laten functioneren, waarbij moet worden opgemerkt dat een spiercel alleen die informatie gebruikt die nodig is om als spiercel te functioneren terwijl een zenuwcel een andere deelreceptuur gebruikt. Echter, elk DNA molecuul in ieder van onze cellen heeft een directe relatie met het DNA molecuul in de bevruchte eicel, het is er een kopie van. Het heeft trouwens ook een directe

relatie met het molecuul waar ooit het leven mee begon, maar om de creationisten onder u hier niet kwijt te raken zal ik dat onderwerp laten liggen.

Het moge evident zijn dat een complex organisme zoals de mens, waarbij vrijwel iedere actie, majeur of minuscule, een coherente integratie is van verschillende deelactiviteiten van het lichaam alleen kan functioneren als alle componenten intact en functioneel zijn, en dus, dat de overdracht van genetisch materiaal tijdens onze embryonale en post-embryonale ontwikkeling enorm secuur verloopt. Hier zittende zijn wij het levende bewijs van een zeer accurate overerving van informatie. Toch zal mijn vinger over, laten we zeggen, nogmaals 45 jaar, mocht ik de negentig halen, niet meer zo fier de lucht in priemen, en ook al halen we de 90, niemand van ons haalt de 190, en de vraag is dan ook: waarom eigenlijk niet?

Eindigheid door tanende selectie

Een waaromvraag als "waarom is het leven van de mens eindig?" is wellicht het terrein van de filosofie, of de teleologie. Toch wil ik hem hier stellen omdat hij relevant is met betrekking tot de stabiliteit van ons erfelijk materiaal. Ik heb ook de overtuiging dat een antwoord op deze vraag gelegen is in de biologie. "Nothing in biology makes sense except in the light of evolution", schreef de Russische evolutionair bioloog Theodosius Dobzhansky¹, wat kan worden vertaald als: biologie is alleen logisch wanneer gezien in het licht van de evolutie. Oftewel, biologische fenomenen, zoals ouderdom, of de eindigheid van een individu, kunnen alleen verklaard worden vanuit een evolutionair perspectief. Ik heb hier geen tijd voor een uitgebreide uiteenzetting van de evolutietheorie, maar dat hoeft ook niet. Het principe achter Charles Darwin's survival of the fittest - overleving van de meest aangepaste - is even simpel als prachtig: het koppelt verandering van erfelijke eigenschappen als gevolg van genetische variabiliteit, aan natuurlijke selectie.² Als heel oud worden een selectief voordeel oplevert dan worden we heel oud. Wij worden echter, zoals zovele dieren, juist oud genoeg om ons nageslacht zelfstandig en geslachtsrijp af te

leveren. Reeds in 1952 poneerde Sir Peter Medewar de gedachte dat er nauwelijks evolutionair voordeel kleefte aan een lang leven.³ Evolutionaire selectiedruk zit voornamelijk, zo niet exclusief, op het succes op vermenigvuldiging, en dus niet noodzakelijkerwijs op het welzijn of de levensduur van het individu. Als de soort succesvol is in de voortplanting dan bekommert de natuur zich niet over de oude lieden, dat is verspilde energie. Een gebrek aan selectie geeft verval, zoals bij mollen die hun zicht hebben verloren, of zoals een fysiotherapeute me ooit zei: "What you don't use, you lose". In het evolutionaire licht is het dan ook niet opmerkelijk dat ouderdomsziekten zich gaan manifesteren op een leeftijd dat de zorgtaak voor de volgende generatie grosso modo achter de rug is.

Dit alles is een vrij economische interpretatie van de biologie met gemakkelijk te vinden parallellen erbuiten omdat we allemaal weten dat er een prijs te betalen is om verval tegen te gaan: het laten repareren van de auto als die een beetje op leeftijd geraakt. De baten worden tegen de kosten gewogen, maar zodra de balans omslaat gaat de investering een andere kant op: dan wordt er een nieuwe auto aangeschaft en is het oude karkas ten dode opgeschreven. Deze vergelijking is wellicht wat makkelijk maar hij staat mij toe een ander punt te maken, namelijk dat selectiedruk van toepassing is op het geheel, maar consequenties heeft voor alle losse onderdelen. Zo zal een autofabrikant nimmer een duurzame dure koplamp ontwikkelen die 200 jaar meegaat als de economische waarde van een auto slechts 15 jaar is. Hetzelfde principe geldt voor de natuur en het menselijk lichaam. Er zit geen winst in het investeren op een brein dat 1.000 jaar perfect functioneert, als bijvoorbeeld het hart maar maximaal 100 jaar meegaat, dan is 100 jaar genoeg. En zo bepaalt de zwakste schakel niet alleen de sterkte van de keten, maar ook de sterkte van de andere schakels. En het past in deze rationale dat veel ongerelateerde ouderdomskwalen zich allemaal rond dezelfde leeftijd gaan openbaren. Verlies van zicht, gewrichtsaandoeningen, osteoporose, hoge bloeddruk, diabetes, een diversiteit aan cardiovasculaire problemen en ook diverse neurologische aftakelingsprocessen

zoals Alzheimer. Al deze kwalen zijn zeldzaam voor je 45-ste maar nemen enorm toe in voorkomen wanneer die leeftijd gepasseerd is. Nu vraagt u zich wellicht af wat dit alles te maken heeft met de stabiliteit van ons DNA. Mijn antwoord daarop is simpel: het heeft er alles mee te maken! Ook voor de stabiliteit van DNA geldt dat de selectiedruk ophoudt te bestaan na ons 40/50-ste levensjaar, en dat we daarna helaas geconfronteerd gaan worden met het gegeven dat het overerven van DNA weliswaar heel secuur verloopt maar niet foutloos. Dat er bij iedere celdeling kleine veranderingen optreden. Veranderingen die accumuleren gedurende een mensenleven en die bij elkaar opgeteld de oorzaak zijn van de ouderdomsziekte die verantwoordelijk is voor 25% van alle sterfgevallen in de westerse wereld: kanker.

Kanker, een Darwinistische ziekte

Over de stabiliteit van DNA en de mechanismen die fouten voorkomen later meer, maar laat ik eerst definiëren wat kanker is en hoe kanker ontstaat. De meest eenvoudige definitie is die van ongeremde en ongereguleerde celgroei. Cellen die woekeren, enerzijds omdat ze door een op hol geslagen signalering vanuit de cel zelf gestimuleerd worden tot verdubbeling. Anderzijds, omdat een tumorcel, zich niet of nauwelijks meer laat remmen door veiligheids- en controle mechanismen van binnen de cel of diens omgeving. Dus een verworven stimulans tot groei gecombineerd met een defect in remmend vermogen (een baksteen op het gaspedaal en de rem en handrem kapot). Naast deze verworvenheden die cellen dus een vrijbrief geven om ongebreideld te delen, evolueren kankercellen verder naar een toestand die het hen mogelijk maakt te groeien onder omstandigheden die voor normale cellen vijandig zijn, bijvoorbeeld in een ander weefsel, tegen het immuunsysteem in, of in een zeer zuurstofarme omgeving. Deze gedaantewisseling is voornamelijk het effect van veranderingen in het DNA van de cel. Centraal in het ontstaan van kanker staan dus mutaties, dat zijn veranderingen in ons erfelijk materiaal. Een opeenstapeling van specifieke mutaties met als gevolg een verzameling van nieuwe eigenschappen doet normale cellen veranderen in kan-

kerzellen.^{4,5} Voor vrijwel alle typen kanker geldt dat er meerdere mutaties nodig zijn. Nu heb ik net verteld dat DNA stabiel en vrij foutloos dient te worden overgeërfd, wil een bevruchte eicel zich kunnen ontwikkelen tot een ingenieus lichaam als het onze, en inderdaad, de kans dat meerdere kankerstimulerende mutaties in één lichaamsoptreden is verwaarloosbaar, zelfs wanneer men rekening houdt met het gegeven dat ons lichaam met al haar 10 tot de 14 cellen zich gedurende een mensenleven nog eens 100-maal vervangt. Toch is de ziekte helaas een realiteit.

De oorzaak hiervan ligt in het feit dat ook voor iedere cel in ons lichaam evolutionaire grondbeginselen gelden. Kanker ontstaat niet plotsklaps maar ontwikkelt zich geleidelijk langs Darwinistische principes: één cel die door mutatie een eigenschap verwerft die ten opzichte van zijn buurcellen een selectief groeivoordeel oplevert kan uitgroeien tot een kleine populatie van identieke dochtercellen. In die populatie kan in één cel opnieuw een groeibevorderende verandering plaatsvinden, gevolgd door een nieuwe klonale expansie. Dit proces kan zich herhalen totdat een cel aan alle voorwaarden voldoet voor een ongebreidelde wildgroei. Mutaties en natuurlijke selectie (in dit geval op groeipotentie) leiden tot de evolutie van cellen die de normale cellen van het lichaam overwoekeren en het functioneren van organen verstoren, met desastreuze consequenties voor het individu tot gevolg.

Nu zijn er direct een aantal gevolgtrekkingen te maken. Ten eerste, hoe hoger de foutenfrequentie, hoe eerder er cellen zijn die aan alle eisen voldoen om uit te groeien tot een kankercel. Dit verklaart waarom individuen met een genetisch defect dat leidt tot meer mutaties een verhoogde kans op kanker hebben, in sommige situaties zelfs een duizendvoudige verhoging. Het verklaart ook de verhoogde kans op kanker door overmatige blootstelling aan DNA beschadigende straling (UV) of chemische stoffen. Meer blootstelling, meer mutaties, meer kans op kanker.

Een tweede gevolgtrekking: omdat kanker een optelsom is van meerdere mutaties en van klonale expansie van cellen is er sprake van een vrij geleidelijke en relatief trage ontwikkeling. Als men bijvoorbeeld kijkt naar longkanker als gevolg van roken dan manifesteert die zich pas na ongeveer 30 jaar. De ingeademde chemische stoffen beschadigen het DNA, geven direct, en keer op keer bij ieder trekje, aanleiding tot mutaties in cellen van het longepitheel, welke vervolgens nog decennia en herhaaldelijke blootstelling nodig hebben om zich te ontwikkelen tot kwaadaardige tumorcellen. Een belangrijke implicatie is dus dat onmiddellijk stoppen na reeds een tamelijk lange periode van rookverslaving weldegelijk zin heeft: wellicht hebben veel van uw longcellen al wel de eerste 4 mutaties verkregen maar nog niet 5 en 6 en is het proces nog te vertragen. Denk hier eens aan mocht u vanmiddag nog een sigaret of sigaartje op willen steken.

Een derde implicatie, en dit is voor de meeste mensen wel even schrikken: een lichaam van iemand van middelbare leeftijd, zoals het mijne, bevat een enorme hoeveelheid celklompjes die al een aardig eindje op weg zijn zich te ontworstelen aan hun groeiremmende omgeving.⁶ Die groeien nu in, zeg maar, de 3^e versnelling. Cellen die al wat autonome eigenschappen hebben verworven, maar waar additionele mutaties nodig zijn alvorens we van kanker kunnen spreken. Het probleem is dat deze kernen nog minuscuul zijn en niet tot nauwelijks van normaal weefsel zijn te onderscheiden. De ziekte kanker dient zich pas veel later aan, als de ontspoorde celgroei de functionaliteit van andere organen in de weg gaat zitten. Er is mijns inziens in de oncologie nog enorme winst te behalen door het onderzoek te richten juist op deze voorstadia. Dus niet alleen in het bestrijden van kanker maar het voorkomen ervan, of het uitstellen; de celgroei een halt toeroepen voordat de boel verschrikkelijk uit de bocht giert.

Dan, als laatste vind ik dat u nog moet weten dat kanker niet één ziekte is maar een verzamelnaam; vrijwel geen tumor is hetzelfde. Er zijn diverse manieren voor cellen om zich te ont-

trekken aan controle, de genetische opmaak van ieder individu is anders, de mate van blootstelling is van invloed, de aard en het gevolg van de mutaties is verschillend. De complexiteit is enorm en toekomstige kankertherapieën zullen erop worden gericht de genetische samenstelling van tumorcellen te achterhalen, te inventariseren welke mutaties zijn opgetreden, en wat daarvan het effect is, om te komen tot een op de patiëntgericht of wellicht beter gezegd op een specifieke tumorgericht behandelingsplan.

Even een kleine samenvatting: ik heb verteld dat kanker ontstaat als gevolg van DNA mutaties die we gedurende ons leven oplopen. Feitelijk, een tikkende tijdbom die door evolutionaire principes afgesteld staat niet af te gaan voor de middelbare leeftijd bereikt wordt. Soms gebeurt dit toch wel, als gevolg van overerfbare kankerpre-disposities, botte pech, of door overmatige blootstelling aan DNA beschadigende stoffen. Kanker is een ziekte van de genen, het gevolg van mutaties.

DNA: Eén helix, twee strengen, drie functies

Hoe DNA mutaties ontstaan, welke processen het ontstaan van mutaties stimuleren dan wel voorkomen en met name hoe die processen op moleculair niveau werken is mijn onderzoekgebied. Het heeft al sinds lange tijd mijn fascinatie, eigenlijk al sinds mijn studie scheikunde toen ik vernam dat de drager van ons erfelijk materiaal, DNA dus, chemisch gezien helemaal niet zo'n stabiel molecuul is en feitelijk continu beschadigd raakt. Deze paradox: dat onze meest kostbare informatie wordt opgeslagen in een tamelijk fragiel molecuul impliceert een voorwaarde, namelijk dat beschadigingen van het DNA gerepareerd kunnen worden. En nu komt wat mij betreft één van de meest belangrijke en ondergewaardeerde eigenschappen van DNA uit de mouw: elk chromosoom bevat de genetische informatie niet 1 keer maar 2 keer. Een DNA polymeer laat zich energetisch het meest gunstig structureren als een dubbele helix; chromosomen bestaan feitelijk uit twee losse strengen DNA die in een tango-for-two via waterstofbruggen om elkaar heen zijn gewikkeld en waarbij de letters waarin de genetische code staat ge-

schreven gepaard zijn met complementaire letters, zijn of haar negatief. Enkel door middel van deze structuur herbergt het DNA in de chromosomen niet alleen de genetische code maar ook gelijk een reserve kopie. Eigenlijk zou ik hier even een stilte moeten laten vallen, uit respect voor zulke schoonheid, een principe briljant in haar eenvoud. Het betekent namelijk dat de gevolgen van verreweg de meeste beschadigingen aan DNA best te overzien zijn. Wanneer letters van de code, door chemische reactie, onleesbaar zijn geworden of verloren zijn gegaan, dan is er geen man overboord, want de oorspronkelijke informatie is nog aanwezig in de complementaire "kopie", welke gebruikt kan worden als mal waarmee de originele informatie weer hersteld kan worden. Is het niet prachtig? Enkel de chemische samenstelling gekoppeld aan een maximalisatie van bindingsenergie genereert een perfecte informatiedrager; alles in tweevoud aanwezig en eenvoudig te corrigeren.

In hun beroemde Nature artikel uit 1953, waarin de dubbele helix structuur van DNA wordt beschreven, schrijven Jim Watson en Francis Crick met kenmerkend Britse ondertoon, dat het niet aan hun aandacht is ontsnapt dat de specifieke paring van de letters in de structuur van DNA direct voorspelde hoe DNA gekopieerd kan worden.⁷ Ik vermoed, maar Jim Watson zal me ongetwijfeld tegenspreken, dat beiden nog onvoldoende besef hebben gehad van de zwaarte van deze observatie: inderdaad een dubbele helix met twee complementaire DNA strengen laat zich op eenvoudige manier kopiëren, maar wellicht belangrijker: het laat zich op briljant simpele manier repareren. Op papier tenminste.

In de praktijk van de celbiologie zijn hier tientallen eiwitten voor nodig. Nog verleden jaar is de Nobelprijs voor de Chemie uitgereikt aan drie onderzoekers voor het inzichtelijk maken van hoe DNA herstel bijdraagt aan de genetische stabiliteit van organismen. In hun geval voor drie fundamenteel verschillende vormen van herstel maar waarbij in alle drie de situaties de DNA code wordt hersteld door gebruik te maken van de intact-zijnde complementaire DNA streng. Naast deze drie

herstelvormen zijn er nog verscheidene andere reparatiesystemen die ervoor zorgen dat cellen om kunnen gaan met meer complexe beschadigingen, zoals chromosoombreuken. Die kennis moet ik u hier dus besparen; conceptueel niet al te ingewikkeld maar gewoon teveel materie om over te orenen.

Ik wil op helikopter-hoogte blijven hangen en de komende tien minuten ingaan op de ambities van ons eigen onderzoek binnen dit kennisveld. Wat voor mijzelf de meest prangende maar ook behapbare onderzoeksvragen zijn, en waar de uitdagingen liggen. En in welke mate die verrijking aan kennis kan bijdragen aan onze eigen gezondheid. Daarin zal ik me moeten beperken en me concentreren op de twee belangrijkste ontdekkingen uit ons werk die de basis vormen voor toekomstig onderzoek.

G(ekke) DNA structuren

8 Allereerst hebben we een aantal jaar geleden ontdekt dat er in het genoom moeilijk te kopiëren DNA gebiedjes bestaan. Deze gebieden - ons genoom heeft er een half miljoen van - geven veel vaker dan andere gebieden aanleiding tot verlies van DNA. Kenmerkend aan deze gebieden is dat 1 van de 2 DNA strengen opvallend veel van de letter G bevat, die staat voor de base guanine. Het was al decennia bekend dat G-rijk DNA via andersoortige en energetisch gunstige interactie tussen de G's een structuur kan aannemen die afwijkt van de klassieke dubbele helix. Lang werd aangenomen dat deze zogenaamde G4 structuur alleen in een reageerbuis bestaansrecht had en niet voorkomt in DNA in cellen. Die gedachte hebben wij echter ontkracht door aan te tonen dat specifiek deze G4 structuren (en niet G-rijk DNA in het algemeen) in een levende cel aanleiding geven tot problemen tijdens het kopiëren van DNA.⁸ Hierdoor ontstaan er DNA breuken op de plaats waar deze moeilijk te ontwarren knopen zich bevinden. Deze breuken worden gerepareerd maar dit gaat met enig verlies van DNA gepaard. Dus in dit geval is het niet een DNA beschadiging, of kopieerfout, maar de intrinsieke eigenschap van een DNA molecuul zich te vouwen naar het thermodynamisch meest gunstige energieniveau

dat hier de boel op scherp zet. Nu blijkt dat de veranderingen in het DNA van tumorcellen veel vaker dan verwacht nabij G4 structuren wordt aangetroffen, wat aanleiding geeft tot de hypothese dat deze structuren causaal betrokken zijn bij het ontstaan van kanker. Nu zou u wellicht verwachten dat deze G-rijke gebieden tot de ondergang gedoemd zijn, ze geven per slot van rekening aanleiding tot verlies van DNA. Maar dat blijkt niet zo te zijn. Sterker nog, ze zijn verrijkt aanwezig in ons DNA juist op de plek waar het kopiëren van het DNA begint. Een raadsel dat aanleiding geeft tot velerlei vragen die ons nu bezig houden: wat is de biologische rol van deze G-rijke gebieden? Hoe worden ze gekopieerd? Waarom gaan ze niet verloren? Hoe worden de breuken die ontstaan op deze plekken gerepareerd? Enzovoort, enzovoort. En naast het gewoon willen weten, de kern van wetenschap, ligt er hier ook een klinisch relevante onderzoeksrichting: kankercellen zijn snel-delende cellen die onzorgvuldig zijn in het kopiëren van DNA. Een interessante hypothese is of we deze cellen niet een extra duwtje de verkeerde kant op kunnen geven door juist deze fragiele plekken nog meer te destabiliseren, dus van een G4 structuur een onoverkomelijk obstakel maken en daarmee de chromosomen in kankercellen tot mootjes hakken. Hoopvol in deze is dat zeer recent werk aantoonde dat tumorcellen, met name diegene die aanleiding hebben gegeven tot borstkanker, enorm gevoelig zijn voor chemische stoffen die deze G4 structuren stabiliseren.⁹

Brandstof voor de evolutiemotor

Een tweede speerpunt van ons onderzoek ligt in het verlengde hiervan; het betreft de vraag hoe delende cellen omgaan met breuken in het DNA. Die breuken zijn funest want een niet-herstelde breuk in een chromosoom leidt onvermijdelijk tot grootschalig verlies van genetisch materiaal en uiteindelijk celdood. Afgelopen decennia heeft het onderzoeksveld zich met name gericht op twee zeer dominante mechanismen van hoe gebroken DNA weer aan elkaar wordt gezet. Nu bleek al wat langer dat dit niet het hele verhaal was. Er bestond namelijk nog een schimmige derde mogelijkheid die tot voor zeer

kort buiten het gezichtsveld van veel onderzoekers bleef liggen. Daar hebben wij de afgelopen drie jaar echter een kentering in teweeg kunnen brengen. Enerzijds door het beschrijven van het werkingsmechanisme van deze alternatieve route als ook door de identificatie van één van de meest bepalende eiwitten, polymerase Theta, een enzym dat in staat is nieuwe basen aan een bestaand DNA polymeer te koppelen.^{10;11} Dit eiwit zorgt er op ingenieuze wijze voor dat de breukuiteinden als het ware aan elkaar groeien. Hierdoor gaat DNA niet onnodig verloren.

Conceptueel werkt dit herstelmechanisme totaal anders dan de eerdergenoemde dominante manieren van breukherstel en het maakt ook gebruik van een compleet ander repertoire aan eiwitten. Toch lijkt de uitkomst van deze methode op moleculair niveau erg veel op de uitkomst van één van de andere mogelijkheden, en wellicht is dit de reden waarom dit mechanisme lang onder de radar van zo'n groot onderzoeksveld heeft gevlogen. Echter, door onze experimenten grootschalig op te zetten, zagen wij dat er bij dit aan elkaar groeien soms kleine stukjes nieuw DNA werden gemaakt die als een litteken bleven zitten nadat de breuk was hersteld. Het polymerase had een voetafdruk achtergelaten, een "smoking gun", waardoor we als onderzoekers achteraf reeds na gedane zaken alsnog konden achterhalen wie de boel aan elkaar had gezet. Ja mensen, je waant je als onderzoeker soms net Sherlock Holmes. En juist dit litteken, deze signatuur, bleek een baanbrekende observatie die het nu mogelijk maakt te achterhalen waar dit mechanisme nog meer een rol speelt of heeft gespeeld. Een prachtige gewaarwording voor een onderzoeker, alsof de schellen je van de ogen vallen, en je plots kunt zien waar je eerder blind was.

Sinds die observatie is ons onderzoek in een spannende stroomversnelling terecht gekomen. Zo hebben we vorig jaar gepubliceerd dat dit mechanisme in modeldieren één van de belangrijkste oorzaken is van genetische verandering en daarmee de motor van Darwinistische evolutie van brandstof voorziet.¹² Actueel onderzoek is gericht op de vraag in welke mate dit mechanisme bijdraagt aan het ontstaan van kanker, geïn-

spireerd door de observatie van duidelijke polymerase Theta-signaturen in de DNA veranderingen die optreden in een type kanker als het Ewing sarcoom, een kwaadaardige vorm van botkanker. Daar, en ook in andere vormen van kanker, worden heel typerende chromosomale veranderingen gezien met soms kleine stukjes nieuw DNA die wij via celkweekproeven recent hebben kunnen toeschrijven aan de werking van dit polymerase. Dit onderzoek richt zich niet alleen op het in kaart brengen van de fysiologische relevantie, maar ook in het verder onttrafelen van de biologische principes, dus basaal mechanistisch onderzoek. Ook hier ligt er een klinisch relevante invalshoek aan de horizon, zelfs een tweeledige: ten eerste, nu gebleken is dat kanker-gerelateerde mutaties het gevolg kunnen zijn van polymerase Theta-werking rijst de vraag of we dit enzym kunnen remmen, om zodanig de ontwikkeling van beginnende kankercellen in de kiem te smoren. Hierbij kan gedacht worden aan patiënten met vroege stadia van de ziekte, maar wellicht zelfs, ik wil dat zeker niet uitsluiten, bij gezonde personen, veertigers-vijftigers, die zoals ik eerder opmerkte al behoorlijk veel groeikernen in hun lichaam bevatten die op de laatste paar veranderingen liggen te wachten.

Een tweede klinische toepassing begint bij de observatie dat gezonde cellen prima zonder polymerase Theta kunnen maar sommige borsttumorcellen absoluut niet.^{13;14} Deze tumorcellen hebben al een defect in één van beide dominante routes van breukherstel en door het additioneel verstoren van polymerase Theta, wat blijkbaar als back-up route kan functioneren, zijn de tumorcellen ten dode opgeschreven. De tumorcellen wel; cellen in de omgeving van zo'n tumor en in de rest van het lichaam zullen geen last hebben van deze verstoring omdat zij geen defect hebben in de dominante route. Dit voorspelt een specificiteit voor de tumorcellen, waarvan oncologen tot voor kort alleen maar konden dromen. Het is dan ook niet verbazingwekkend dat deze ontdekking, die pas verleden jaar is gepubliceerd, heeft geleid tot een enorme impuls in het zoeken naar chemische remmers van polymerase Theta. Toekomstmuziek! Het is dan ook een spannende tijd, en ook

ik ben benieuwd hoe het onderzoek op dit terrein er over laten we zeggen 5 à 10 jaar voor staat.

Basaal wetenschappelijk onderzoek!

Ik wil het inhoudelijk gedeelte van deze lezing afsluiten met een opmerking over de kracht maar ook over de absolute noodzaak van basaal wetenschappelijk onderzoek. Onderzoek ter kennisvermeerdering, om te begrijpen hoe processen werken. Het belang ervan ligt wat mij betreft zo voor de hand dat ik bijna zou vergeten het te benoemen, maar de realiteit gebiedt anders. Het is namelijk alarmerend dat er zo'n schrale, ijzige wind is gaan waaien in het huidige Hollandse onderzoeksklimaat waar beleidsmakers meer en meer toegepast onderzoek voorschrijven, wellicht onder druk vanuit het politieke landschap dat sterke economische drijfveren kent. De helaasheid van basaal wetenschappelijk onderzoek is dat deze onvoorspelbaar is in zijn uitkomst, dat de kostenbaten analyse niet op voorhand te maken is. Dat het dus visie behoeft, of historisch besef.

Voor een mooi voorbeeld van die onvoorspelbaarheid, nu een kleine zijstap richting planten, u weet wel, die dingen met van die groene bladeren eraan. Ter verbetering van gewassen worden al 30 jaar planten transgeen gemaakt door toediening van DNA van buitenaf, maar hoe dit proces moleculair verloopt is tot op de dag van vandaag een raadsel gebleven. Maar niet voor lang meer. In samenwerking met het Instituut Biologie Leiden hebben we deze puzzel recent opgelost. De sleutel tot die oplossing was gelegen in ons opgedane inzicht in DNA breukherstel. Een ontdekking die verregaande, ook commercieel aantrekkelijke, consequenties kan hebben als blijkt dat we nu veel efficiënter, meer gericht, en daarmee veel veiliger transgene gewassen kunnen maken. Enorme toepassingsmogelijkheden door kennis opgedaan in basaal wetenschappelijk onderzoek.

Ons basale onderzoek heeft de afgelopen 5 jaar geleid tot elementair inzicht in hoe cellen omgaan met DNA breuken en moeilijk te repliceren gebieden, in mens, in dier en in plant,

en ik heb de hoop en de verwachting dat ons werk direct zal bijdragen aan toekomstige therapieën, dan wel via G4 stabiliserende verbindingen dan wel via polymerase Theta-remmers. Toch is die toepassing niet het primaire doel en ik heb de overtuiging dat we de opgedane inzichten niet hadden kunnen vergaren als we enkel en alleen de zieke mens op het netvlies hadden gehad. Mijn onderzoek begint bij het inzichtelijk maken van het mechanisme, en werkt zich langzaam omhoog naar de patiënt. De academische vrijheid die onderzoekers geboden wordt ook deze omgekeerde route te bewandelen getuigt van veel inzicht bij de bestuurders van het LUMC, waarvoor dank.

Het onderzoek en onderwijs klimaat

Academische vrijheid, een groot goed maar met evenzo grote verantwoordelijkheden voor onderzoekers. Ik wil op deze plaats een aantal opmerkingen maken over deze verantwoordelijkheden, met name over integer handelen; de plicht van onderzoekers zich te onthouden van handelingen en gedragingen die indruisen tegen de wetenschappelijke integriteit. Dit moreel appèl wordt met nadruk uitgesproken bij het verkrijgen van de wetenschappelijke doctorsgraad. Toch worden we regelmatig opgeschrikt door wetenschappelijke malversaties, door onderzoekers die bewust of onbewust de wetenschappelijke integriteit en/of de zorgvuldigheid ondergeschikt hebben gemaakt aan persoonlijk voordeel, en ik ben bang dat enkel het tipje van de ijsberg de openbaarheid haalt.

Het is mij te makkelijk enkel de vinger te wijzen naar de besmette of verdachte onderzoeker, als was het een melaatse, en het daarbij te laten. Als gemeenschap dragen wij een gezamenlijke verantwoordelijkheid die mijns inziens begint bij het besef dat onderzoekers geen robots zijn maar mensen die met passie hun werk uitvoeren maar onder steeds grotere druk komen te staan. Ik zie dat met name bij jonge onderzoekers. Ambieer je een wetenschappelijke carrière dan weet je wat je te doen staat: er moeten baanbrekende ontdekkingen komen want high-impact artikelen worden als maatstaf genomen voor staffuncties. En dit moet in relatief korte periodes, van 3 tot 4 jaar, worden

gerealiseerd. Zie dit gegeven in het licht van het Darwinistische “survival of the fittest” en je hoeft geen kerngeleerde te zijn (of professor in genomestabiliteit) om hierin een arsenaal aan perverse prikkels te herkennen.

Bijvoorbeeld aangaande doortastendheid; het kritisch zijn op eigen werk. Is het aannemelijk te verwachten dat een onderzoeker zijn eigen ontdekking zal versterken, juist door hem proberen te ontkrachten, of, zoals Karl Popper’s falsificatie principe ons voorschrijft¹⁵, de geopperde verklaring via experimenten rücksichtslos te toetsen? Op dit principe, noodzakelijk voor goed wetenschappelijk onderzoek, rust op lange termijn selectief voordeel (beter ten halve gekeerd dan ten hele gedwaald) maar voor de korte termijn extreem veel nadeel: wat als je als jonge onderzoeker vlak voor het indienen van een opzienbarend manuscript en het bestormen van de banenmarkt nog even je eigen ontdekking aan het wankelen brengt? Onomstotelijke uitkomsten blijken tegenwoordig meer en meer een vereiste te zijn, dus openlijke kwetsbaarheid betekent uitstel: nog meer proeven doen, of publicatie in een minder gerenommeerd tijdschrift, en direct daaraan gekoppeld gegarandeerd verminderde carrièrekansen voor de desbetreffende onderzoekers.

Een ander voorbeeld: zorgvuldigheid, ook hier een lange termijn voordeel, namelijk een reputatie van betrouwbaarheid, maar met een korte termijn nadeel: de reële kans dat een ander dezelfde ontdekking eerder publiceert. En prijzen voor de tweede plaats worden er in de wetenschap doorgaans niet gegeven: wie hier in het publiek kent Russel Wallace, de Britse natuuronderzoeker, die onafhankelijk van Darwin de evolutietheorie ontwikkelde, waardoor laatstgenoemde zich genoodzaakt voelde de zijne vervroegd te publiceren?

Twee voorbeelden van wetenschappelijke deugden die onder druk staan, en er zijn er meer. Zijn er simpele oplossingen? Misschien wel: enkel het inzicht dat wijzelf, als onderdeel van de wetenschappelijke gemeenschap, bepalend zijn voor welke

selectiedruk er wordt uitgeoefend is al een stap in de goede richting, want dan is de volgende stap gewoon een kwestie geworden van anders selecteren, perverse prikkels herkennen en elimineren. Hierin ligt een taak voor de gehele wetenschappelijke gemeenschap: voor onderzoekers, voor bestuurders, voor subsidieverstrekkers, voor beleidsmakers en voor editors van wetenschappelijke tijdschriften, maar ik zal beginnen bij mezelf. Ik zie het als mijn verantwoordelijkheid in deze nieuwe functie, om met nog meer amplitude dan ik voorheen gedaan heb een cultuur uit te dragen waar integriteit voorop staat, met originaliteit en creativiteit als goede tweede.

Kennisoverdracht

Ik ga richting het einde. Ik heb het vandaag als mijn opdracht gezien u allen te bereiken, en niet alleen de biologen en medici in het publiek, en u hopelijk iets wijzer te maken over evolutionaire principes, over de structuur van DNA, over de ontstaansgeschiedenis van kanker, en over selectiedruk in het algemeen. Het levert mij persoonlijk een enorme rijkdom op om de wereld om ons heen, of het nu ziektes betreft zoals kanker, of de vraag waarom het leven eindig is, te kunnen duiden vanuit de ratio; niet te hoeven terugvallen op godsdienstige ideologieën, maar die vraagstukken te kunnen verklaren vanuit natuurkundige wetten en biologische principes. En dat alles begint bij kennis.

Vandaar ook dat ik naast onderzoek, onderwijs enorm belangrijk vind. Ik doceer de materie hier besproken in het curriculum van de Leidse studies geneeskunde en biomedische wetenschappen. Naast elementair begrip over ons erfelijk materiaal en hoe fouten hierin kunnen leiden tot kanker, is deze basiskennis ook essentieel voor de praktiserende oncologen van de toekomst. Zij zullen geconfronteerd gaan worden met patiënten wiens tumormateriaal volledig in kaart is gebracht, wat informatie oplevert die sturend zal zijn in de voor-teschrijven behandeling.

Het doet me trouwens deugd te zien dat het niveau van onderwijs bij het LUMC naar een hoger plan wordt getild, verwoed aangeslingerd door de Decaan van de Geneeskundefaculteit die de kool noch de geit spaart. Ik was niet heel blij te horen dat ik, als autodidact spaarzaam opererend in het onderwijs, terug op cursus moest om een basiskwalificatie onderwijs te halen. De eerlijkheid gebiedt mij op te biechten hoe nuttig deze exercitie is geweest: dat ik in mijn onderwijsactiviteiten, of het nu werkgroepen, plenaire colleges, of tentamenopgaven betreft nu veel beter het perspectief van de student, de effectiviteit van kennisoverdracht en de beoogde leerdoelen voor ogen heb. Hierbij moet ik de treurige constatering doen dat een 45 minuten durende monoloog, zoals deze, hoe prachtig in zijn traditie ook, een volstrekt achterhaalde vorm van kennisoverdracht is, die maar heel matig beklijft. Tja... Als het u dus vanmiddag allemaal teveel is geweest, of te snel is gegaan, dan hoop ik dat ik uw interesse heb kunnen wekken. De uitgeschreven tekst zal op internet verschijnen en ik ben te allen tijde aanspreekbaar op wat ik u hier vandaag heb verteld.

Dankwoord

Tenslotte een woord van dank. Ik wil u, mijnheer de Rector Magnificus, leden van het College van Bestuur van de Universiteit Leiden en leden van de Raad van Bestuur van het Leids Universitair Medisch Centrum bedanken voor het vertrouwen dat u in mij stelt.

Ik beschouw het een groot voorrecht dit vak te mogen uitoefenen, deze leerstoel te mogen bekleden, maar het heeft nooit als doel op mijn netvlies gestaan. Dat ik hier voor u sta en u mag toespreken zie ik meer als een samenloop van omstandigheden, het gevolg van soms vrij passieve keuzes, soms juist snel genomen intuïtieve beslissingen welke pas later gerationaliseerd werden. In zijn beroemde gedicht “the road not taken” bespiegelt Robert Frost de zinneloosheid van het achteraf reflecteren. Toch zijn er een tweetal personen die doorslaggevend zijn geweest bij de koers die gevaren is en nog gevaren wordt. Allereerst prof. Jaap Brouwer. Toen ik als 18-jarige jongen het

Gorleaus Laboratorium aandeed voor een studie scheikunde was dat niet bepaald een moment van thuiskomen. De enige mijns inziens redelijk normale persoon die ik in dat rariteitenkabinet van docenten kon ontwaren, was een lange kerel die het practicum biochemie begeleidde. En dan blijkt het enthousiasme van één persoon net voldoende om niet af te haken, niet toe te geven aan onverschilligheid, en het nog een tijdje aan te zien. Daarna samen met onder andere Richard Verhage een prachtige periode bij de afdeling Moleculaire Genetica, met Judith de Jong als copromotor en prof. Piet van de Putte als promotor.

De tweede persoon wiens persoonlijkheid bepalend is geweest bij het nemen van meerdere splitsingen is prof. Ronald Plasterk, onze huidige minister van Binnenlandse zaken en Koninkrijksrelaties. Eerst op het NKI te Amsterdam en daarna in het Hubrecht Instituut te Utrecht creëerde je een omgeving waar een concentratie van talenten, zonder kopzorgen over financiering, gewoon konden doen waar ze goed in waren: proeven doen; niet lullen maar buizen vullen. Ik heb ontzettend veel van je geleerd, Ronald. Dank hiervoor.

Ik wil prof. Leon Mullenders bedanken voor zijn inspanningen die het mij mogelijk maakten naar het LUMC te verhuizen, en voor zijn niet aflatende enthousiasme over mijn onderzoek. Haico van Attikum dank ik voor zijn collegialiteit en reflectie, Niels de Wind voor het geven van broodnodig tegengas, en mijn kamergenoten Harry Vrieling en Madeleine Nivard voor hun directe input en mij moeten aanhoren: brainstormen gaat het best spontaan en in klein gezelschap en ik prijs mezelf enorm gelukkig met zoveel nuchterheid en behulpzaamheid om mij heen. Dat laatste geldt ook voor Ingrid Braxhoven.

Prof. Silvere van der Maarel wil ik bedanken voor de steun die ik ervaren heb sinds de aansluiting bij de afdeling Humane Genetica. Ik zie de samensmelting van de twee afdelingen als een positieve wending met nieuwe kansen en ik hoop op een lange synergetische relatie. Mijn onderzoeksgroep, in zijn huidige en eerdere samenstel-

lingen wil ik bedanken voor het aanspreken van hun talent en de tomeloze inzet. Na dit jaar zal de teller op 9 proefschriften staan: Joris, Gijs, Karin, Daphne, Sophie, Bennie, Wouter, Robin en Ivo; Juliette moet de 10 volmaken. Gelukkig heb ik, of zal ik, in bijbehorende laudatio's mijn dank gestalte kunnen geven. Dat lot is niet gegund aan Marit, Kristy, Evelien, Jennemiek, Ron, Jane, Hanneke, Nick, Marijn, Evelina, Maartje, Joost en een klein leger aan studenten. Ik hoop dat jullie de mate van mijn waardering hebben kunnen extraheren uit de dagelijkse omgang. Frans, ook jij bedankt.

Dan wil ik nog Puck Knipscheer van het Hubrecht Instituut, prof. Paul Hooykaas van het Instituut Biologie Leiden, en prof. Roland Kanaar van het Erasmus MC bedanken voor de huidige enorm prettige samenwerkingen waarin interesse voor de biologie voorop staat.

Mijn vader en wijlen mijn moeder dank ik voor een onbekommerde en gelukzalige start in het leven, voor wijsheid, en voor zelfstandigheid.

Lieve Chantal, twee drukke banen en drie jonge kinderen in één gezin, dat kan alleen maar met hele sterke schouders. Dat wist ik natuurlijk niet toen ik 20 jaar geleden verliefd op je werd, dat is gewoon mazzel hebben. Bedankt voor alles.

Ik begon mijn verhaal met verwondering en ik kan er ook mee eindigen. Niets is mooier dan die snoeshanen hier voor me gezeten op de eerste rij te zien opgroeien. Anton, de slimste, Henrik, de knapste, Reiner, de oudste. Reiner waarmee vandaag, exact 14 jaar geleden de grootste verwondering begon, gefeliciteerd met je verjaardag jongen.

Ik heb gezegd.

Bronnen

- 1 Dobzhansky, T. (1973). "Nothing in Biology Makes Sense Except in the Light of Evolution", *American Biology Teacher* 35 (3): 125-129.
- 2 Darwin, C. (1859). *On the origin of species by means of natural selection, or the preservation of favoured races in the struggle for life*. London: John Murray.
- 3 Medawar, P.B. (1952). *An unsolved problem of biology*. HK Lewis and Co.
- 4 Hanahan, D and Weinberg, R.A. (2000). The Hallmarks of cancer. *Cell* 100, 57-70.
- 5 Hanahan, D and Weinberg, R.A. (2011). The Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* 144, 646-74.
- 6 Martincorena, I. et al., (2015). Tumor evolution. High burden and pervasive positive selection of somatic mutations in normal human skin. *Science* 348, 880-6.
- 14 7 Watson J.D. and Crick, F.H. (1953). Molecular structure of nucleic acids; a structure for deoxyribose nucleic acid. *Nature* 71, 737-8.
- 8 Kruisselbrink, E. et al., (2008). Mutagenic capacity of endogenous G4 DNA underlies genome instability in FancJ-defective *C. elegans*. *Curr. Biol.* 18, 900-5.
- 9 Zimmer, J. et al., (2105). Targeting BRCA1 and BRCA2 deficiencies with G-quadruplex-interacting compounds. *Mol Cell*. doi: 10.1016/j.molcel.2015.12.004.
- 10 Koole, W. et al., (2014). A Polymerase Theta-dependent repair pathway suppresses extensive genomic instability at endogenous G4 DNA sites. *Nat Commun.* 5: 3216. doi: 10.1038/ncomms4216.
- 11 Roerink, S.F. et al., (2014). Polymerase Theta-mediated end joining of replication-associated DNA breaks in *C. elegans*. *Genome Res.* 24: 954-62.
- 12 Van Schendel, R. et al., (2015). Polymerase Θ is a key driver of genome evolution and of CRISPR/Cas9-mediated mutagenesis. *Nat Commun.* 6:7394. doi: 10.1038/ncomms8394.
- 13 Mateos-Gomez, P.A. et al., (2015). Mammalian polymerase θ promotes alternative NHEJ and suppresses recombination. *Nature* 518: 254-7.
- 14 Ceccaldi, R. et al., (2015). Homologous-recombination-deficient tumours are dependent on Pol θ -mediated repair. *Nature.* 518: 258-62.
- 15 Popper, K. (1959). *The logic of Scientific Discovery*. Hutchinson and Co.



- 1993-1998 Promotie onderzoek, afdeling Moleculaire Genetica van de Universiteit Leiden
- 1999-2000 Postdoc aan het Nederlands Kanker Instituut, Amsterdam
- 2000-2006 Postdoc en senior scientist aan het Hubrecht Instituut, Utrecht
- 2007-2009 Groepsleider bij het Hubrecht Instituut, Utrecht
- 2009-2014 Universitair Hoofd Docent, afdeling Toxicogenetica, Leids Universitair Medisch Centrum
- 2014-heden Hoogleraar Genoomstabiliteit, afdeling Humane Genetica, Leids Universitair Medisch Centrum

Waarom genoomstabiliteit ?

Dat onze erfelijke informatie, dat wat ons mens maakt, ligt opgeslagen in het molecuul DNA mag hoogst opmerkelijk worden genoemd wanneer men bedenkt dat DNA van zichzelf tamelijk kwetsbaar is: spontaan verlies van DNA bouwstenen, beschadiging door stralingsbronnen (de zon) en chemische reactie met een diversiteit van moleculen vormen een continue bedreiging voor de integriteit van ons erfelijk materiaal, het genoom.

Ondanks een groot repertoire aan DNA-herstelmechanismen dat ieder van onze cellen tot zijn beschikking heeft om deze bedreigingen het hoofd te bieden, treedt er langzaam maar zeker verval op. Tezamen met genetische veranderingen, die optreden bij het kopiëren en repareren van (beschadigd) DNA, wordt dit verval in toenemende mate beschouwd als de voornaamste oorzaak voor het ontstaan van kanker, neurodegeneratie en veroudering.

Wereldwijd bestaat de verwachting dat resultaten van fundamenteel wetenschappelijk onderzoek op het gebied van genoomstabiliteit sterk zullen bijdragen aan het verbeteren van preventie, diagnose en therapie van kanker, en het vertragen van de manifestaties van de veroudering.

