

Prof.dr. John Haanen

Over onderzoek met afweercellen en meertalige dokters



Universiteit Leiden

Over onderzoek met afweercellen en meertalige dokters

Oratie uitgesproken door

Prof.dr. John Haanen

bij de aanvaarding van het ambt van bijzonder hoogleraar op het gebied van de
Translationele Immunotherapie van Kanker
aan de Universiteit Leiden
vanwege Het Nederlands Kanker Instituut
Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis
op vrijdag 2 oktober 2009



Universiteit Leiden

Mijnheer de Rector Magnificus, Leden van de Raad van Bestuur van de Stichting het Nederlands Kanker Instituut, Leden van het Curatorium van deze bijzonder Leerstoel, geachte aanwezigen,

Inleiding

Of u hier aanwezig zou zijn en vooral ook met hoe velen bevatte enige mate van onzekerheid. Dat komt door het nieuwe H1N1 griepvirus dat een half jaar geleden in Mexico werd aangetroffen en vervolgens over de rest van de wereld als een pandemie en hype is uitgewaaierd, waartegen de meeste onder u geen natuurlijke afweer bezitten. Wellicht voelt u zich in een grote groep als hier niet op uw gemak omdat u niet weet of uw al dan niet bekende buurman of buurvrouw wellicht al met het virus is besmet. Diegenen onder u die deze griep al achter de rug hebben kunnen de rest van dit betoog relaxen. Sommigen van u zullen zeggen: “ik krijg nooit griep, waarom zou ik me zorgen maken”, anderen wellicht: “ik heb vorig seizoen al griep gehad, en de voorlaatste keer was 7 jaar geleden is, dus mij kan niks gebeuren”. Weer anderen zullen volhouden dat ze nooit met varkens in contact komen en derhalve geen gevaar lopen. Deze uitingen getuigen van een te optimistische kijk op het eigen afweersysteem, want de kans dat u beschermd bent tegen deze varkensgriep is bijzonder klein. Het massaal aflachten van varkens moet worden gezien als een politieke daad in plaats van een antivirale maatregel, immers met varkens heeft deze infectie weinig te maken. Waarom bezitten wij tegen dit virus geen afweer terwijl velen van ons vaker dan eens een griep hebben doorgemaakt? Het antwoord zegt zowel iets over ons afweer- of immuunsysteem als over het virus waartegen het immuunsysteem in het geweer moet komen. Virussen zijn ouder dan de mensheid en zijn zeer subtiel met onze voorouders en ons geëvolueerd. Op briljante wijze zijn virussen in staat zich aan hun omgeving aan te passen bijvoorbeeld door ons immuunsysteem te misleiden, te verzwakken of er aan te ontsnappen. Het afweersysteem, ook niet de domste in de klas, is zeer verfynd toegerust om in alle uithoeken van ons lichaam nare indringers op te sporen en hiertegen een vernietigende

high-tech oorlog te voeren. Hier dus geen verouderde F16s maar louter JSFs.

Hoe weet het immuunsysteem nu dat er een indringer is? Welke alarminstallatie gaat daarvoor af? Virussen zoals het griepvirus, dat zich schuil houdt in de cellen die onze luchtwegen bekleden, een soort hoogpolig tapijt, hebben menselijke cellen nodig om zich te kunnen voortplanten. Anders dan bacteriën kunnen virussen dat niet zelfstandig. Voor een cel in het hoogpolig tapijt betekent zo'n virusinfectie stress, veel stress. Net zoals wij sappen afscheiden als we gestrest zijn, zo doen onze cellen dat ook. Uiteindelijk bezwijkt zo'n cel en vele nieuwe virussen komen vrij en dan heb je de poppen aan het dansen, want dat gebeurt natuurlijk niet onopgemerkt. Cellen in de directe omgeving beginnen zich nu te bemoeien met deze misdaad en deuren worden opengezet om politie en ME binnen te laten. Er wordt met traangas geschoten tegen de indringers. Dit traangas of interferon doet wel iets tegen het virus, maar onvoldoende. Deze reactie is aspecifiek, dat wil zeggen, niet alleen gericht tegen dit griepvirus. Hetzelfde zou ook plaatsvinden als het een andere indringer zou zijn. Verder zorgt interferon ook voor optimale herkenning van door virus bezette tapijtcellen door de commandotroepen van ons immuunsysteem, de T- en B-lymfocyten, ook wel T- en B-cellen genaamd. Zoals ik al zei, de oorlog die gevoerd wordt is high-tech. De commando's of T-cellen zijn opgeleid om tussen miljoenen gewone tapijtcellen de met virus besmette cellen te vinden en te elimineren. In tegenstelling tot de eerdere reactie, is deze wel specifiek gericht tegen alleen dit griepvirus. Het enige probleem is dat het tijd kost de voor deze taak uitgeruste T- en B-cellen ergens in het lichaam te vinden, deze te briefen, gevechtsklaar te maken en vervolgens ook tot een legertje te laten uitgroeien. Dat laatste gebeurt door celdeling. U begrijpt het al, hier gaat mijn vergelijking met een echt leger gelukkig mank. B-cellen zijn gewapend met lange afstandsaraketten, de antilichamen, en de T-cellen doen het in één-tegen-één gevecht. Dit hele proces kost ongeveer een week en in die week wordt u ziek. Men gaat zich pas beter voelen als die besmette tapijtcellen allemaal zijn opgeruimd. Een tweede infectie

daarentegen met hetzelfde griepvirus zult u nauwelijks merken omdat er altijd een groepje commando's van T- en B-cellen paraat blijft, mocht het virus nogmaals proberen aan te vallen. Een dergelijke aanval wordt onmiddellijk gepareerd.

Als het in werkelijkheid zo simpel zou zijn, zouden virussen allang zijn uitgestorven, maar zoals u weet is dat niet zo. Virussen en ook griepvirussen veranderen zich steeds weer. Ze zetten steeds een andere hoed of masker op, waardoor geen of minder goede herkenning door het specifieke afweersysteem plaatsvindt. Virussen zijn in staat hun erfelijkheidsmateriaal subtiel te veranderen zodat vooral de eiwitten op hun oppervlakte er net iets anders uitzien. Daardoor kan het immuunsysteem niet snel genoeg ingrijpen, want voor elke nieuwe target heb je net weer een iets ander wapen nodig. Zo gaat de strijd tussen virussen en ons afweersysteem al honderdduizenden jaren en zo zal het ook in de toekomst blijven gaan.

Ofschoon ik u nu heb uitgelegd hoe het afweersysteem in actie komt tegen een griepvirusinfectie, is nog niet duidelijk waarom het Mexicaanse griepvirus voor ons zo vervelend is.

Gedurende het gehele jaar wordt wereldwijd precies bijgehouden welke influenza virussen actief zijn. Meestal zijn dat virussen die erg lijken op virussen van het voorgaande jaar, maar die net een iets andere feestneus hebben opgezet, bijvoorbeeld in plaats van een ronde met gladde, een ronde met een iets ruwere buitenkant. Ons afweersysteem laat zich door zo'n kleine verandering niet helemaal verrassen en de afweer tegen het gladde virus, werkt ook wel een beetje tegen het ruwere virus, maar wel iets minder goed. Omdat met name mensen met chronische ziekten of bejaarden het meest te vrezen hebben van een griep, worden zij gevaccineerd tegen het virus dat waarschijnlijk in het komende seizoen het meest actief is. In het geval van het Mexicaanse griepvirus, ziet de feestneus er niet rond uit maar piramidevormig. Zoiets heeft het afweersysteem nog nooit gezien en dus daartegen helpen alle commandotroepen die zijn overgebleven na eerdere griepvirusinfecties niet. We zijn hiertegen even volstrekt hulpeloos. Gelukkig herstelt het immuunsysteem zich snel en duurt de griep niet langer dan een week. Bent u voor 1957 geboren dan bestaat zelfs de kans

dat er nog een beetje immunologisch geheugen over is van een infectie van een erg op dit H1N1 virus lijkende voorganger.

U vraagt zich wellicht af wat dit alles nou te maken heeft met kanker en mijn bijzondere leerstoel: translationele immunotherapie van kanker?

Voor een goed begrip van translationele immunotherapie is het onontbeerlijk dat u iets begrijpt van de werking van het immuunsysteem, vandaar deze introductie.

Kanker ten gevolge van virusinfectie

Virussen bestaan in vele soorten. Zo zijn er virussoorten die kanker kunnen veroorzaken. Volgens prof. Harald Zur Hausen die vorig jaar de Nobelprijs voor geneeskunde kreeg wordt 20% van alle kankers door virussen veroorzaakt. U kent allemaal zo'n vorm van kanker. Baarmoederhalskanker is het gevolg van een infectie met het Humane Papillomavirus, ook wel HPV genoemd, zo ontdekte Zur Hausen. Ook dit virus heeft het afgelopen jaar erg in de belangstelling gestaan. Lang niet alle humane papillomavirussen zijn kankerverwekkend, maar een paar soorten wel. Mensen lopen zo'n HPV infectie op door seksuele contacten, vandaar ook dat Minister Klink heeft besloten om meisjes van 12 jaar, dus nog voor ze seksueel actief zijn, te gaan vaccineren. Het vaccin kunt u vergelijken met een infectie met lege virusdeeltjes die wel een afweerreactie op gang brengen, maar geen ziekte veroorzaken. Na de vaccinatie houdt het afweersysteem een groepje commando's, de T- en B-cellen, tegen dit vaccin paraat die snel in actie kunnen komen in geval een echte infectie wordt opgelopen. Dan wordt dit echte HPV snel onschadelijk gemaakt. Deze parate troepen noemen we het geheugen van het afweersysteem en dat geheugen is in feite de crux van elke vaccinatie die in het landelijk vaccinatieprogramma is opgenomen: namelijk het verkrijgen van een afweergeheugen tegen een potentieel gevaarlijke ziekteverwekker zoals HPV, het griepvirus, poliovirus, mazelenvirus enzovoort, zodat, indien we met echte virussen in contact komen, het afweersysteem deze snel en efficiënt onschadelijk kan maken, nog voordat de virussen ons ziek maken. Dit heet

preventieve vaccinatie. In het geval van HPV helpt deze vorm van vaccinatie helaas niet bij vrouwen die al baarmoederhalskanker hebben. In hun geval heeft het afweersysteem duidelijk gefaald. Opnieuw spelen eigenschappen van het virus hierbij een belangrijke rol omdat het HPV zich bijna onzichtbaar voor het afweersysteem kan schuilhouden in huidcellen van de baarmoedermond. U kunt dit vergelijken met gevechtsvliegtuigen die voor de radar onzichtbaar zijn. Sommige vrouwen - gelukkig is dat een absolute minderheid - ontwikkelen hierdoor geen goede afweerreactie tegen het HPV en dit kan vele jaren later tot het ontstaan van baarmoederhalskanker leiden. Als baarmoederhalskanker wordt ontdekt dan bestaat de behandeling uit operatie eventueel gevolgd door bestraling al dan niet in combinatie met chemotherapie, een zware behandeling dus. Omdat voor het kwaadaardige gedrag van de baarmoederhalscellen de continue aanwezigheid van HPV eiwitten noodzakelijk is, lijkt het logisch om te trachten hiertegen alsnog een afweerreactie op te wekken. Een vaccinatie kan wellicht het falende immuunsysteem weer aan de praat krijgen. Als dat lukt zou dat een geweldig voordeel kunnen hebben. Het afweersysteem is uiterst goed in het elimineren van geïnfecteerde cellen en laat de gezonde cellen daarbij ongemoeid. Het afweersysteem zou dus zonder schade aan het normale weefsel de kankercellen kunnen vernietigen. Daarmee is deze immunotherapie veel specifiekere dan chemotherapie of bestraling. Een vaccin dat bedoeld is om patiënten met kanker te behandelen heet een therapeutisch vaccin en ziet er duidelijk anders uit dan een preventief vaccin. Therapeutisch vaccineren is veel complexer dan preventief vaccineren en staat nog in de kinderschoenen. Behandeling van kankerpatiënten en patiënten die een voorloperstadium van kanker hebben met therapeutische vaccinatie tegen HPV is een speerpunt van de afdeling IHB, experimentele oncologie en gynaecologie van het LUMC. Vele proeven zijn gedaan in het laboratorium van prof. Melief en collegae. Deze onderzoeken met vaccinaties van kleine proefdieren toonden aan dat hiermee een adequate afweerreactie kon worden verkregen en dat deze vaccinaties bescherming konden bieden tegen door virus veroorzaakte vormen van kanker. Vertaling van deze behandeling naar patiënten met

baarmoederhalskanker door dr. Van den Burg en prof. Kenter en collegae is op dit moment in volle gang. Zij maken gebruik van HPV eiwitbrokjes die synthetisch in het LUMC zijn gemaakt. Deze HPV eiwitbrokjes worden onderhuids ingespoten. De afweerreactie tegen deze eiwitfragmentjes moet leiden tot een afweerreactie tegen de HPV eiwitten in de kankercellen, waarbij de kankercellen uiteindelijk worden vernietigd.

DNA vaccinatie door middel van tatoeage

Deze vorm van behandeling sluit zeer goed aan bij een vaccinatiemethode die in het immunogieterlaboratorium van het NKI-AVL is ontwikkeld. Twee jaar geleden verdedigde Adriaan Bins, mijn eerste promovendus, zijn proefschrift over deze methode die hij DNA tatoeage heeft genoemd. Adriaan, een zeer creatieve artsonderzoeker, had ik aangenomen op een project dat beoogde om in proefdieren een methode van vaccinatie te ontwikkelen, die geen gebruik maakt van eiwitten of eiwitfragmentjes, maar van een stukje DNA, de genetische code, die in cellen van de proefdieren vertaald wordt tot eiwitfragmentjes. We kozen hiervoor omdat DNA in tegenstelling tot hele eiwitten, zeer stabiel is, gemakkelijk te produceren is en relatief goedkoop is. Want net zoals in het LUMC de eiwitfragmenten zelf worden geproduceerd, hebben ook wij in onze apotheek een minifabriek gebouwd om het DNA te produceren voor gebruik in patiënten. Omdat de huid van kleine proefdieren flinterdun is, lukte het Adriaan niet om met een dunne injectienaald het DNA vaccin precies in de bovenste huidlagen te spuiten. Zoals u weet beschermt onze huid ons tegen allerlei vervelende indringers zoals bacteriën, virussen en schimmels. De huid is daartoe uitgerust met een stevige hoornlaag en direct daaronder een dicht netwerk van afweercellen. Door het DNA vaccin in deze huidlaag in te brengen hoopte Adriaan op een heel krachtige afweerreactie. Hij bedacht hiervoor een oplossing in de vorm van een tatoeëerapparaat. Immers voor een tatoeage wordt in de bovenste lagen van de huid gekleurde inkt geïnjecteerd door een snel op en neer gaande naald. Dit principe bleek uiterst succesvol voor het inspuiten van het DNA vaccin, maar miste wel de cosmetische voordelen. Gelukkig

wisten de muizen dat niet. Niet alleen namen de huidcellen het DNA goed op en maakten ze er eiwit van, het immuunsysteem zorgde voor een snelle en zeer krachtige afweerreactie tegen het eiwit, en tegen tumoren die hetzelfde eiwit bevatten. Inmiddels hebben we ook in het NKI-AVL de vertaalslag gemaakt naar behandeling van patiënten met kanker. Voor deze patiënten is er geen standaardbehandeling meer. Velen van hen willen toch graag meedoen aan deze experimenten. Dit onderzoek zal, naar ik verwacht, binnen afzienbare tijd ook in het LUMC starten. Plannen voor het combineren van eiwitbrokjes vaccinatie en DNA tatoeage zijn inmiddels al met een KWF kankerbestrijdingbeurs erkend.

Patiënten met een uitgezaaid melanoom

Op dit moment in mijn rede wil ik wat langer stilstaan bij kankerpatiënten. Een belangrijk deel van de patiënten die naar mij in het NKI-AVL wordt verwezen lijdt aan een vorm van huidkanker, een melanoom. Van alle vormen van huidkanker en wellicht van alle vormen van kanker is melanoom de meest verraderlijke vorm. Een kleine, op het oog onschuldige moedervlek, kan bij sommige patiënten leiden tot een dodelijke ziekte. Het melanoom treft vaak jonge mensen, is in de regel agressief in het gedrag, zaait vroeg uit en na verspreiding door het lichaam is er geen adequate behandeling meer. Het is telkens weer hartverscheurend om in de spreekkamer tegen iemand te moeten zeggen dat ik niets meer te bieden heb, wetende dat de levensverwachting hooguit enkele weken of maanden is. Het aantal patiënten dat jonger is dan ik zelf, lijkt elk jaar toe te nemen. In de afgelopen 40 jaar is in de behandeling van patiënten met uitzaaingen van een melanoom nauwelijks verbetering gekomen. Dit staat in schril contrast met een heleboel andere vormen van kanker, waar wel degelijk veel vooruitgang is geboekt. Denkt u hierbij aan bijvoorbeeld borstkanker, dikkedarmkanker en prostaatkanker. In de afgelopen 10 jaar steeg het aantal nieuwe patiënten met een melanoom het meest van alle soorten kanker, namelijk met zo'n 50%. Het aantal patiënten met een melanoom zal ook in de komende 10 jaar fors stijgen. Ik merk dat zelf ook doordat ik tegenwoordig

wekelijks en soms zelfs dagelijks wordt gebeld door collega internist-oncologen uit alle delen van het land over patiënten met een uitgezaaid melanoom met de vraag of wij nog mogelijkheden voor behandeling hebben.

In één opzicht is het melanoom anders dan de meeste andere vormen van kanker: het verdwijnt soms spontaan. Ook al gebeurt dit maar zeer zelden, dit fenomeen is aanleiding geweest voor veel onderzoek. Door dit onderzoek is bekend geworden dat T-cellen van het specifieke immuunsysteem, u weet wel, die commandotroepen, zich vaak in de uitzaaingen nestelen. Het afweersysteem blijkt het melanoom te kunnen herkennen. Dat is op het eerste gezicht bijzonder, omdat het melanoom niet door een virus wordt veroorzaakt, maar door accumulerende schade aan de genetische code van pigmentcellen door te veel blootstelling aan UV licht, door zonnebrand dus. Ons afweersysteem is afgericht als een trouwe maar gevaarlijke waakhond, die zijn baasje nooit aanvalt, maar wel elke indringer van buiten, zoals bijvoorbeeld het griepvirus. Af en toe echter bijt net als in de werkelijkheid, de hond toch zijn baasje. Zo is dat ook met het afweersysteem en kanker. Immunotherapie van kanker probeert dit gedrag uit te buiten. Al meer dan 30 jaren wordt onderzoek gedaan naar mogelijkheden om het afweersysteem tegen het melanoom te versterken, bijvoorbeeld door gebruik te maken van vaccinaties. Ook ik houd me daarmee bezig. De drive om voor mijn patiënten meer te kunnen doen dan het houden van een 'slecht nieuws gesprek', speelt hierbij een belangrijke rol.

Sceptici van immunotherapie zeggen dat deze behandeling al vele decennia veelbelovend is en dat waarschijnlijk ook zal blijven. Zij vergeten echter dat immunotherapie in de afgelopen 10 jaar bij de behandeling van kanker een geweldige vlucht heeft doorgemaakt. Behandeling met monoklonale antilichamen hebben bij ziekten als non-hodgkin lymfoom en borstkanker gezorgd voor betere genezingskansen. Kort daarvoor hield niemand dat voor mogelijk. De werking van deze afweerstoffen is zeer specifiek en is niet een uit de kluiten gewassen 'small molecule' dat alleen maar een eiwit remt. Het

is evident aangetoond, ook al wordt dit door sommige van mijn collegae gemakshalve vaak vergeten, dat het effect van deze antistoffen aanzienlijk minder gunstig zou zijn als het immuunsysteem niet een handje zou helpen.

Ook bij het melanoom is er voorzichtige hoop aan de horizon. Ik zal u hiervan twee voorbeelden geven.

Adoptieve therapie met tumorinfiltrerende lymfocyten

Uit onderzoek van vooral het laboratorium van prof. Steven Rosenberg en dr. Nicholas Restifo uit de National Institutes of Health in de Verenigde Staten, hebben we kunnen leren waartoe het afweersysteem bij patiënten met een melanoom in staat kan zijn. Ofschoon lang niet iedereen de gegevens uit dit lab gelooft - afgunst is ook wetenschappers niet vreemd, het zijn net mensen - zijn de onderzoeksresultaten de afgelopen 7 jaar consistent en gepubliceerd in medische top vakbladen. Gesteund door degelijk onderzoek in proefdieren van Restifo, laat Rosenberg in zijn studies zien dat T-cellen die specifiek zijn voor het melanoom uit de tumor geïsoleerd kunnen worden. Deze T-cellen worden vervolgens in het laboratorium met groeifactoren tot 100 miljard cellen gekweekt en nadien aan dezelfde patiënt terug gegeven. Deze T-cellen bleken nu in staat te zijn om een paar kilo kanker op te ruimen. Dat zijn al snel een biljoen cellen (dat is een één met twaalf nullen). Hij moest daarvoor wel een truc toepassen. Vóór teruggave van de 100 miljard cellen moesten de patiënten eerst met chemotherapie worden behandeld. Deze chemotherapie was niet bedoeld om de uitzaaiingen kleiner te maken, maar juist om het falende afweersysteem van de patiënt een flinke klap uit te delen. Het normale immuunsysteem zit tot de nok toe gevuld met afweercellen. Hieronder bevinden zich de commandotroepen, maar ook een stelletje regelneven die zorgen dat de op scherp afgerichte waakhond netjes in toom wordt gehouden en het lichaam zelf met rust laat. Door de chemotherapie verdwijnen de commando's en regelneven een tijdje en ontstaat er wat ruimte in het immuunsysteem. Deze lege ruimte zonder afweercellen geeft aan de in het laboratorium opgekweekte 100 miljard T-cellen die het melanoom kunnen herkennen een voordeel om, weer terug in

het lichaam van de patiënt, te kunnen overleven en dat bleek noodzakelijk voor het gunstige effect van de behandeling. In de helft van de patiënten die hij op deze wijze kon behandelen werd de kanker volgens harde criteria kleiner of verdween geheel en de overleving van deze patiënten was opvallend goed. Inmiddels heeft hij op deze wijze zo'n 150 patiënten behandeld en de uitkomsten blijven goed.

Vorig jaar ben ik een maand op bezoek geweest bij het lab van Rosenberg. Mijn doel was om een goed beeld te krijgen van de logistiek van deze behandeling. Tevens wilde ik met patiënten praten en horen hoe zij de behandeling ervaren. Na het zien van honderden CT-scans, het spreken met tientallen patiënten op de poli en tijdens hun behandeling in het ziekenhuis, was ik overtuigd van de resultaten en besloot ik dat een dergelijke behandeling ook in Nederland moet worden ontwikkeld en uitgevoerd. Mijn dank aan de Raad van Bestuur van het NKI-AVL voor hulp bij de financiering van dit project is groot. Dat wat Rosenberg tot op heden heeft nagelaten zullen wij gaan uitvoeren: een gerandomiseerd onderzoek bij patiënten met een uitgezaaid melanoom, waarbij de behandeling zal bestaan uit de huidige "standaard" met chemotherapie of uit de nieuwe immunotherapie. Een team van biologen, apothekers, specialisten, nurse-practitioners en datamanagers, zal in de komende jaren de studie gaan uitvoeren. Voor het einde van dit jaar hoop ik de eerste patiënt te kunnen behandelen.

Interessant is dat simultaan in het LUMC door prof. Osanto en dr. Verdegaa van afdeling Klinische Oncologie een hierop lijkende therapie is ontwikkeld, die nu bij patiënten met een melanoom wordt getest. De kennis die wij opdoen uit beide onderzoeken zal ongetwijfeld gaan leiden tot een verdere verbetering of verfijning van deze nieuwe behandelingsmethode.

T-celreceptor genterapie

Het tweede voorbeeld betreft onderzoek dat is ontwikkeld door mijn naaste collega prof. Ton Schumacher. Ton had in 2000 al het plan om in het laboratorium T-cellen te voorzien van nieuw gereedschap om kankercellen te kunnen herkennen. Dit plan werd beloond met een Pioniersbeurs van NWO. Dat is

een heleboel geld voor 5 jaar onderzoek. Ik kan u verzekeren dat hij dat geld goed heeft besteed. Van belang voor deze rede is dat u weet dat de cellen van het specifieke afweersysteem, de commandotroepen, de T-cellen dus, zijn uitgerust met een antenne. Elke T-cel heeft een eigen unieke antenne. Daarmee heeft ieder mens vele miljarden afweercellen met allen een eigen unieke antenne. Met die antenne ziet de T-cel eiwitten van vreemde wezens zoals bijvoorbeeld het griepvirus dat zich in de tapijtcellen schuilhoudt tussen miljoenen lichaamseigen eiwitten. Wie van u had gedacht dat Star Wars zo dicht bij zou zijn! Soms zit er ook wel eens een T-cel bij die een antenne heeft die wel een lichaamseigen eiwit kan herkennen. Bij melanoompatiënten komen deze T-cellen wat vaker voor dan bij andere vormen van kanker, lijkt het. Deze unieke antennes die ook melanoomcellen kunnen herkennen, zijn voor ons razend interessant. De genetische code voor deze antennes is vervolgens geïsoleerd. Als een van de eerste onderzoekers brachten Ton en zijn mensen die genetische code voor een kankerspecifieke antenne over in normale willekeurige T-cellen in het laboratorium, die kregen er dus een nieuwe antenne bij. Daarna injecteerde hij deze afweercellen in een muis met kanker en zag dat deze T-cellen nu plotseling de kanker konden herkennen en opruimen. Na 5 jaar was het geld van de Pioniersbeurs op en vroegen we samen een nieuwe beurs aan bij ZonMW, bij het programma translationele genterapie. De goede resultaten behaald in het verleden, bleken een goede garantie voor de toekomst: Ook deze beurs werd toegekend voor opnieuw 5 jaar. Dit geld was bedoeld om wat goed werkte in proefdieren nu in patiënten met uitgezaaid melanoom te gaan testen. Een eerste onderzoek met patiënten zal naar verwachting medio 2010 starten.

Financiering van kankeronderzoek in Nederland

Deze twee voorbeelden van nieuwe behandelingen voor patiënten met een uitgezaaid melanoom illustreren dat de duur van het hebben van een idee, het uitvoerig testen van dit idee in proefmodellen tot aan de eerste studies in patiënten 10 jaar is. Het onderzoek van prof. Schumacher vanaf het verkrijgen van de Pioniersbeurs tot en met de Translationele gentera-

piebeurs heeft van idee tot aan klinische toepassing 3 miljoen Euro gekost. Daar komt nog bij de bouw en inrichting van de minifabriek waarin we straks de T-cellen als een echt medicijn gaan produceren à 1 miljoen Euro en een groot deel van de salariskosten van Ton, ziekenhuisapotheker Bastiaan Nuijen en mij. Samen loopt dit op tot al snel meer dan 6 miljoen euro voordat nog maar een patiënt is behandeld. Ik kan u verzekeren dat de farmaceutische industrie op dit moment niet in deze behandelingen is geïnteresseerd omdat deze veel te complex, arbeidsintensief en patiëntspecifiek zijn. Vooralsnog zijn we voor financiering afhankelijk van de overheid en de private sector, zoals het KWF Kankerbestrijdingfonds. Jaarlijks geeft de Nederlandse overheid 0,67% van het Bruto Binnenlands Product, dat is de totale (geld)waarde van alle in Nederland geproduceerde goederen (en diensten) per jaar uit aan onderzoek. Dat getal is in de afgelopen jaren gedaald in tegenstelling tot de ons omringende landen. Ook het bedrijfsleven geeft veel minder uit aan onderzoek en ontwikkeling, nl. 1% van het BBP. Dit terwijl de Europese Raad in 2000 in de Lissabon doelstellingen uitgaat van 1% voor de overheid en 2% voor het bedrijfsleven. Minister Plasterk liet eind 2007 in een brief aan de Tweede Kamer weten dat hij ernaar streeft om in 2010 de Lissabon doelstelling van 3% te halen. Ik acht dit zeer onwaarschijnlijk. Zeker in het licht van de huidige economische crisis zou het goed kunnen dat opnieuw niet verder zal worden geïnvesteerd in wetenschappelijk onderzoek en daarmee ook niet in kankeronderzoek. Ofschoon het Nederlands kankeronderzoek tot de wereldtop behoort, is het maar de vraag of dit gehandhaafd kan blijven als de Nederlandse overheid niet inziet dat er meer in research en development moet worden geïnvesteerd. Voor het kankeronderzoek betekent dit naast geld voor basaal wetenschappelijk onderzoek, in toenemende mate geld voor translationeel onderzoek. Dit onderzoek is zoals u hebt gemerkt, taai en langdurig, zeer kostbaar en leent zich veel minder voor publicatie in topvaktijdschriften. Als ook de overheid het belang van translationeel onderzoek voor vooruitgang in de behandeling van kankerpatiënten inziet, zou dit moeten worden vertaald in een groter onderzoeksbudget of andere ver-

deling van beschikbare gelden. Het is maar zeer de vraag of dit gaat gebeuren met als gevolg dat translationeel onderzoek weinig aantrekkingskracht houdt op wetenschappers en dokters. In de financiering door KWF kankerbestrijding is al wel enige verschuiving te zien van alleen basaal of klinisch onderzoek naar ook meer translationeel onderzoek of naar onderzoek met een duidelijke translationele geneeskunde component. Dit beschouw ik als een belangrijke stap in de goede richting. In de Verenigde Staten wordt onderzoek zeer vaak openlijk gesteund door flinke particuliere giften. Helaas is er in Nederland geen cultuur die dat stimuleert. Ik zou minder moeite hebben met de exorbitante bonussen voor investment bankers als een flink deel van dat geld door giften weer zou terugvloeien naar de samenleving in de vorm van steun voor wetenschappelijk onderzoek. Ik ben echter bang dat de ontvangers van deze bonussen hier anders over denken.

Translationeel onderzoek

Als u translationeel onderzoek of translationele geneeskunde googlet, dan vinden Wikipedia en de Amerikaanse National Cancer Institute dat hieronder verstaan wordt: de uiteindelijke toepassing van nieuwe vindingen uit basaal, klinisch of epidemiologisch onderzoek in de dagelijkse praktijk. Nu begrijpt u ook de aard van mijn bijzondere leerstoel. Het is mijn uiteindelijke doel om immunotherapie van kanker voor alle patiënten voor wie dit een zinvolle behandeling is toegankelijk te maken. Om dit onderzoek te kunnen doen moet je meerdere talen kunnen spreken: in ieder geval de wetenschappelijke en de klinische taal, en in toenemende mate ook de financiële en politieke taal. Waarom is dat zo?

Stel een onderzoeker heeft een geweldig idee, maar kan niet inschatten of dat in de praktijk uitvoerbaar is. Hij of zij spreekt vervolgens met een arts, maar die begrijpt er niets van. Dat betekent meestal het einde van het idee. Andersom kan een arts iets bijzonders opmerken bij een bepaalde patiëntengroep, maar blijkt vervolgens niet in staat een vraag op zodanige wijze te formuleren dat de onderzoeker, die het al druk genoeg heeft,

hier iets mee kan. Opnieuw is dat meestal de dood in de pot. De opleiding tot arts en specialist bevat weinig tot geen basaal wetenschappelijk onderzoek. Sommige artsen besluiten tot het doen van promotieonderzoek. Dat kan op verschillende manieren. Zelf heb ik promotieonderzoek gedaan vóór mijn opleiding tot internist. Daar heb ik nooit spijt van gekregen omdat er geen enkele druk op mij stond om patiëntgebonden werkzaamheden te verrichten. Ik kon mij volledig verdiepen in de basale immunologie van de infectieziekte lepra, onderzoek dat ik bij prof. René de Vries in het LUMC en prof. Hergen Spits, toen werkzaam in Californie, deed. Dat was een spannende en leuke tijd, waarin ik geleerd heb te denken en werken als een onderzoeker, maar door mijn achtergrond nooit de eventuele toepassingen voor de patiënt uit het oog heb verloren. Andere artsen doen hun promotieonderzoek na of tijdens hun opleiding tot specialist. Dat is al veel lastiger, omdat zij om hun medische vaardigheden te behouden ook patiëntenzorg moeten blijven doen of maar beperkte tijd hiervan kunnen worden vrijgesteld. Bovendien wordt veel van het werk in de praktijk door analisten verricht waardoor hands-on ervaring met het doen van proeven van deze artsen minder groot is. Een tweede nadeel van deze constructie is dat de opleiding tot specialist hierdoor langer duurt en de artsen al snel een leeftijd bereikt hebben waarop een gezin gesticht gaat worden. U begrijpt dat dit een superhectische tijd is die zijn tol vraagt. Het is dan ook geen wonder dat velen na het verdedigen van hun proefschrift hun buik vol hebben van onderzoek en een plekje zoeken in een niet-universitaire omgeving met meer regelmaat, minder stress en meer geld. Ik generaliseer natuurlijk om mijn punt te maken, er zijn ook uitzonderingen, de alleskunnens, maar deze mensen zijn schaars.

Studie Translationele geneeskunde

Doordat biologie en geneeskunde dichter naar elkaar toegroeien neemt de complexiteit van de gezondheidszorg verder toe en komt er steeds meer vraag naar dokters die de taal van de onderzoekers spreken. Ik zou er voor willen pleiten om in het curriculum geneeskunde een nieuwe richting op te nemen,

translationele geneeskunde. Hierin zou extra onderwijs moeten worden gegeven in moleculaire biologie en pathologie en celbiologie. De facultatieve onderzoeksstage van 3 maanden in het zesde jaar zou verplicht moeten worden en worden verlengd tot 8 maanden en moeten worden afgesloten met een scriptie en presentatie. Dergelijke onderzoeksstages zitten ook in het curriculum biologie en biomedische wetenschappen en in die 8 maanden wordt het de student en de begeleider duidelijk of hij of zij uit het juiste hout is gesneden. Scouting van toppers voor promotieonderzoek wordt eenvoudiger en op deze wijze ontstaat er een gezonde kweekvijver voor translationele geneeskundigen. Ik ben er van overtuigd dat de vraag naar deze artsen in het komende decennium verder zal toenemen om in de behoefte van translationeel onderzoek te kunnen voorzien. Hiervoor moet niet alleen de studie geneeskunde veranderen, maar ook de werkwijze in de universitaire en categorale centra. Het takenpakket van deze artsen moet anders zijn dan voor de full-time klinische dokters, die alleen patiëntgebonden werkzaamheden verrichten. In het NKI-AVL hebben we dat opgelost door het instellen van protected research time. In deze tijd, zijn de translationele dokters vrijgesteld van klinische taken. Dit werkt alleen als de andere artsen met een full-time klinische aanstelling bereid zijn voor hen waar te nemen. Helaas is dat nog steeds niet vanzelfsprekend en overall ingevoerd. Er is derhalve nog veel werk te doen.

Het orakel van de Amerikaanse Centrale Bank, Alan Greenspan zei eens tegen een parlementariër: “Als u denkt dat u begrijpt wat ik zei, heb ik mij vermoedelijk verkeerd uitgedrukt”. Ik hoop niet dat ik vanmiddag deze suggestie heb gewekt.

Dankwoord

Terugkijkend op mijn loopbaan is het evident dat een aantal mensen een zeer belangrijke rol hebben gespeeld. Hiervoor wil ik hen nu kort zeer hartelijk danken.

Het college van Bestuur van de Universiteit en de Raden van Bestuur van het LUMC en de Stichting het Nederlands Kanker

Instituut dank ik voor het in mij gestelde vertrouwen. Met het instellen van deze leerstoel maakt u duidelijk kenbaar hoe belangrijk translationeel onderzoek en immunotherapie van kanker is.

Hooggeleerde De Vries en Ottenhoff, beste René en Tom, jullie hebben me als student de mogelijkheid gegeven om te proeven aan de wonderde wereld van onderzoek. De eerste T-celklonen tegen *Mycobacterium leprae* maakten jullie wereldberoemd. Ik ben trots daaraan een kleine bijdrage te hebben mogen leveren. René, jouw vertrouwen in mij was gelukkig zo groot dat je me een promotieonderzoekplek aanbood. Zonder dat onderzoek zou ik hier nu niet staan.

Hooggeleerde Spits, beste Hergen. Als copromotor en later opnieuw bij mijn aanstelling in het NKI-AVL heb je een zeer belangrijke rol in mijn carrière gespeeld. Van jouw onovertroffen kennis van de immunologie heb ik nooit genoeg kunnen krijgen. De avonden en weekenden thuis samen met Ellen en de kinderen zijn een rijke herinnering aan een vrije en geweldige tijd.

Hooggeleerde Meinders en waarde Bieger, beste Edo en Rob. Na mijn promotie speelden jullie een belangrijke rol in mijn leven. De opleiding tot internist in het Bronovo en LUMC waren een rijke en vooral ook zeer plezierige leerschool. De van jullie geleerde kennis gebruik ik nog elke dag. Dank ook aan mijn medearts-assistenten uit die tijd. Nog steeds halen we samen jaarlijks bij Renée herinneringen op die meer en meer voldoen aan de typering sterke verhalen van toen.

Hooggeleerde Kruisbeek, beste Ada. Ik was de eerste in een zeer kleine serie chimere. Jij hebt mij toen de beginselen van het proefdieronderzoek bijgebracht. Mijn post-doc periode in jouw lab heeft aan de basis gestaan van dit translationele werk.

Hooggeleerde Rodenhuis en Berns, beste Sjoerd en Ton. Jullie ben ik zeer veel dank verschuldigd. Allereerst Sjoerd voor de

wijze waarop je me hebt opgeleid tot oncoloog. Ik kan me geen betere opleider voorstellen en aan opleiden komt nooit een einde. Vervolgens in je vertrouwen in mij als staflid en recent als je opvolger binnen het MOD. Ik realiseer me dagelijks dat het niet eenvoudig is om in jouw sporen te treden. Ton, jouw daadkracht om immunotherapie van kanker te ondersteunen met een subsidie voor de bouw van de Am-BTU weerspiegelt jouw inzicht in het belang van translationeel onderzoek. Door die zet kon het woord GMP-unit werkelijkheid worden.

Mijn geweldige medewerkers in het immunogielaboratorium Annelies, Raquel, Bianca, Koen, Joost, Silvia, Willeke, Trees, Martin, Florry, de gehele groep Schumacher, de groep Blank, Jannie, Heinz, Jose en alle anderen, en de Amsterdam Biotherapeutics Unit met prof. Jos Beijnen, Bastiaan en Susanne dank ik voor jullie geweldige inzet om onze gezamenlijke missie, nl. het behandelen van kankerpatiënten met immunotherapie, tot een succes te maken.

Mijn waarde MOD collegae dank ik voor de loyale hulp als ik een beroep op jullie moest doen tijdens mijn protected research time. Ook dank ik jullie voor het in mij gestelde vertrouwen om jullie bij te staan in de groei en ontwikkeling van onze afdeling. Een beter team kan ik me niet wensen. Christian, Axel, Henk en Sandra. De toekomst van de klinische immunotherapie en targeted therapie van melanoom en nierceldcarcinoom ligt in jullie handen. We gaan ongetwijfeld een mooie zomer tegemoet.

Medewerkers van het secretariaat van MOD, van de poli, van het trialbureau, dagbehandeling en kliniek. Jullie zijn als het cement tussen de stenen van ons gebouw. Zonder jullie zou alles instorten.

Hooggeleerde Nortier, Melief, Falkenburg, Fibbe en Kenter, beste Hans, Kees, Fred, Wim en Gemma. Jullie wil ik danken voor jullie steun aan het instellen van deze leerstoel. Ik zie uit naar een zeer productieve en plezierige samenwerking.

Mijn nieuwe collega's in het LUMC en in het bijzonder Sjoerd van den Burg, Els Verdegaal, Jeanne Steijn en Ellen Kapiteyn wil ik danken voor de prima start. Het is zeer prettig met professionals als jullie samen te werken en plannen te maken voor de toekomst.

Hooggeleerde Schumacher, beste Ton. Jij bent van grenzeloze betekenis voor ons werk en wat een genot is het om al die jaren met jou te hebben kunnen samenwerken. Er bestaat geen betere twin partner als jij en ik kan alleen maar dromen dat dit nooit voorbij zal gaan.

Frans, Ton, Arjan en Cas. Jullie loyale vriendschap geeft mij veel stabiliteit: wat er ook gebeurt bij jullie blijf ik gewoon mezelf of ik nou wil of niet.

Lieve pappa en mamma. Jullie waren er altijd voor Marjo, Anita, Paul en mij. Aan niets heeft het ons ontbroken. Ook wij maakten kanker van dichtbij mee. Wat zou Marjo hier graag bij zijn geweest.

Lieve Anne Sophie, het is best een beetje bijzonder dat jij nu al drie kwartier zo naar mij luistert, maar het is nog veel meer bijzonder om jouw pappa te zijn. Ik ben trots op jou.

Lieve Ute, jij bent mijn thuis, mijn basis, mijn liefde en nog veel meer, maar dat is geen onderdeel van deze openbare les. De juiste balans te vinden tussen werk en privé is moeilijker dan welke onderzoeksvraag dan ook. Met jouw hulp is dat nog altijd goed gekomen.

Tot slot wil ik kort het woord richten tot mijn patiënten. Uw gevecht om te leven is de motor van mijn werk. Alleen dankzij uw bereidheid om deel te nemen aan de onderzoeken is vooruitgang mogelijk. Ik kijk uit naar verdere samenwerking met u.

Ik heb gezegd.

PROF.DR. JOHN HAANEN (1959)



- 1988 Artsexamen cum laude Universiteit Leiden
- 1988-1991 Arts-onderzoeker afdeling immunohepatologie, LUMC en DNAX, Research Institute, Palo Alto, CA, VS
- 1991 Promotie Universiteit Leiden: Functional analysis of human CD4+ M leprae-reactive helper T cell clones
- 1991-1996 Opleiding tot internist, Bronovo Ziekenhuis Den Haag en LUMC
- 1996-1997 Staf lid Interne Geneeskunde, afdeling Intensive Care, LUMC
- 1997-1999 Post-doctoral fellow Divisie Immunologie, NKI-AVL
- 1999-2001 Aantekening medische oncologie, NKI-AVL
- 2001-2008 Staf lid Divisies Medische Oncologie en Immunologie, NKI-AVL
- 2008 Benoeming tot Bijzonder hoogleraar Translationele Immunotherapie van Kanker, Universiteit Leiden
- 2009-heden Hoofd Divisie Medische Oncologie NKI-AVL

Immunotherapie van kanker is voor een belangrijk deel nog experimenteel. Echter het gebruik van monoklonale antilichamen bij de behandeling van kanker is anno 2009 algemene praktijk. Door het uitvoeren van translationeel onderzoek dat de vertaalslag maakt van preklinische uitkomsten naar klinische toepassing zullen in de komende jaren nieuwe immunotherapeutische strategieën in de kliniek bij kankerpatiënten worden getest. Vooral patiënten met een uitgezaaid melanoom zullen voor deze behandelingen in aanmerking komen. Daarnaast ook patiënten met een viraal-geïnduceerde vorm van kanker, zoals de door HPV veroorzaakte baarmoederhalskanker en andere HPV-geassocieerde tumoren. Aan deze onderzoeken hoop ik een belangrijke bijdrage te leveren.

Het uitvoeren van translationeel onderzoek is noodzakelijk, maar in het algemeen weinig sexy en financiering van dit soort onderzoek is lastig. Hier ligt een belangrijke taak voor de overheid om te zorgen voor een betere verdeling van onderzoeksgelden.

De geneeskundeopleiding zou moeten worden uitgebreid met een nieuwe richting, translationele geneeskunde, want de behoefte aan translationele geneeskundigen zal naar mijn verwachting in de komende jaren snel stijgen.

