

## **Immunotherapie en de vertaalstrijd in de medische wetenschap**

Rede uitgesproken door

**Prof. Dr. J.H.F. Falkenburg**

gehouden op dinsdag 22 februari 2000  
aan de Universiteit Leiden.



Mijnheer de rector magnificus, zeer gewaardeerde toehoorders

*Experimentele Hematologie, in het bijzonder immunotherapie van hematologische ziekten*

Experimentele Hematologie, in het bijzonder immunotherapie van hematologische ziekten.

We raadplegen het woordenboek. Hematologie: de leer van het bloed.

Experimenteel: opgezet als proef, als onderzoek. Het gaat hier dus om wetenschappelijk onderzoek naar bloed.

Immunotherapie: dat had u niet verwacht... Het staat in het woordenboek: geneeswijze waarbij kennis van het afweersysteem wordt toegepast. Mijn leeropdracht is dus: Het verrichten van wetenschappelijk onderzoek op het gebied van bloed en bloedziekten, in het bijzonder het ontwikkelen van een geneeswijze voor de behandeling van bloedziekten gebruikmakend van afweersystemen.

*Het immuunsysteem*

Ons afweersysteem, het immuunsysteem, heeft tot doel onze integriteit in stand te houden en ons te beschermen tegen kwade invloeden. Het moet daarbij onderscheid zien te maken tussen “wat pluis is” en “wat niet pluis is”. Als het afweersysteem constateert dat iets “niet pluis” is, moet het een immuunreactie in gang zetten ter vernietiging van de vijand. De cellen en weefsels van ons eigen lichaam worden daarbij zoveel mogelijk ontzien. Het principe klinkt eenvoudig en duidelijk. De uitvoering is, zoals te verwachten, complex. Hoe maakt het immuunsysteem onderscheid tussen “pluis” en “niet pluis”. Hoe kiest het tussen goed en kwaad? En is goed altijd goed en is kwaad altijd kwaad?

Ons immuunsysteem heeft een simpele benadering gekozen die veel mensen bekend zal voorkomen: we beschouwen onszelf als goed, en alles wat vreemd is als de vijand. De opvoeding van ons immuunsysteem bestaat voor een groot deel uit het aanleren van dit onderscheid. Dit heeft natuurlijk een reden. Ons immuunsysteem heeft in aanleg een vrijwel onbeperkte diversiteit. Dat betekent dat het potentieel alles, ook onszelf, als vreemd kan herkennen. Zonder opvoeding zou het de eigen weefsels als “niet pluis” kunnen

herkennen en aanvallen met als gevolg zelfvernietiging. Dit moet natuurlijk worden voorkomen. Als overal geldt ook hier: een consequente opvoeding en goede scholing van de aanstormende jeugd, in dit geval de jonge afweercellen, is van eminent belang. De opvoeding van ons afweersysteem betekent dus vooral dat wij leren te herkennen wat van onszelf is, en dat we daar af moeten blijven. Voor het gemak beschouwen we de rest als vreemd en dus als vijand, nodig of niet.

Overzichtelijk is het wel. We vertrouwen onszelf en laten onszelf met rust. We wantrouwen het vreemde en als het bij ons binnendringt, ruimen we het op. Maar net als in de buitenwereld liggen de zaken niet zo simpel. Wat vreemd is, is niet per definitie schadelijk. Soms integendeel: denkt u maar aan een nier- of harttransplantatie. En omgekeerd is ook zeker niet alles wat uit onszelf komt “pluis”. Zo kunnen uit lichaamseigen cellen kwaadaardige woekeringen ontstaan. In ons vakgebied zijn dat met name leukemie (bloedkanker) en lymfomen (lymfklierkanker). Hoe ontstaan die, en waarom herkent ons immuunsysteem ze niet als vreemd en dus als de vijand?

### *Leukemie en lymfklierkanker*

Elke dag worden er miljarden nieuwe bloed- en afweercellen gemaakt. Een beperkt aantal oercellen, de bloedvormende stamcellen, zorgt voor een continue aanmaak. Stamcellen vermenigvuldigen en rijpen uit, zodat zij uiteindelijk grote hoeveelheden gespecialiseerde bloed- en afweercellen vormen. Waar gehakt wordt, vallen spaanders. Een enkele keer gaat er iets mis. Tijdens de celdeling wordt het erfelijk materiaal, het DNA gedupliceerd. Soms wordt hierbij een fout gemaakt. Een stukje wordt overgeslagen, of twee stukjes DNA worden aan elkaar gelast terwijl dat niet hoort. De meeste fouten hebben geen ernstige consequenties. De fout is zo onzinnig, dat de cel niet overleeft. Of de fout is zo onbelangrijk dat de cel normaal functioneert en na zijn natuurlijke levensloop gewoon afsterft. Deze cellen houden zich net als de onbeschadigde cellen als brave burgers aan de wetten en regels die door het lichaam zijn gesteld. Maar een enkele keer wordt er een fout gemaakt die absoluut niet mag. De cel gaat zich anders gedragen, wordt asociaal en onaangepast. Niet altijd resulteert onaangepast gedrag ook in ernstige criminaliteit. Pas wanneer er meerdere fouten zijn gemaakt, ontstaat een criminele organisatie met infiltrerend en destructief gedrag. De kwaadaardi-

ge cellen vermeerderen zich, verdringen de normale cellen en beschadigen de normale architectuur van het lichaam. De kwaadaardige kanker is geboren.

### *Falen van het afweersysteem*

Waarom doet niemand iets? Waarom reageert het afweersysteem niet?

Waarom wordt de crimineel niet gevangen gezet en gedood? De meeste misdadigers echter vallen op straat of in een menigte brave burgers niet op.

Waar herken je ze aan? De drugsmokkelaar loopt fluitend door de douane. Is dit nu een insluiper, of de aannemer! Waarom doet niemand iets? De leukemie woekert en het afweersysteem reageert niet.

Zoals ik u al vertelde maakt ons afweersysteem onderscheid tussen dat wat eigen en vreemd is. Hoe wordt het systeem daarin opgevoed? Wanneer er afweercellen, die in aanleg eigen weefsel kunnen herkennen, opgroeien in een omgeving waar zij die lichaamseigen cellen zien, krijgen zij meteen de opdracht tot zelfdoding over te gaan, of ze worden gevangen gezet en monddood gemaakt. Dit proces voorkomt dat lichaamseigen cellen als vreemd worden herkend door het afweersysteem. Een kwaadaardige cel is weliswaar een crimineel, maar één uit het eigen nest. Het afweersysteem herkent de eigen nestgeur, maar niet het criminele karakter, en laat de misdadiger ongemoeid. Soms maakt de kwaadaardige cel abnormale producten die potentieel als vreemd kunnen worden herkend. Maar ook dan gebeurt dat blijkbaar niet of onvoldoende. Waarom niet? Soms omdat de afwijkende cellen immers ook ontstaan in het eigen lichaam en het afweersysteem ten onrechte leert dat ook deze cellen erbij horen. Een opvoeding die ontoelaatbaar gedrag als normaal gedrag beschouwt. Levensgevaarlijk! Soms wordt het ontoelaatbare wel gesignaleerd, maar is de correctie te laat, te slap, te onzeker. Deze misplaatste tolerantie kan leiden tot het tot bloei komen van het criminele gedrag. Het afweersysteem reageert wel, maar het wordt lachend terzijde geschoven of zelfs onderdrukt door de leukemie.

Een somber verhaal. Wij herkennen de vijand in onszelf niet, en als we hem al herkennen, reageren we te slap. En het klinkt juist zo aanlokkelijk:

Immunotherapie van hematologische ziekten. Het bestrijden van bloedziekten met behulp van afweersystemen. Hoe moeten we deze impasse doorbreken?

## *Stamceltransplantatie*

In de geneeskunde komen oplossingen door goed te observeren. Kennis en inzichten uit de basale biologie moeten worden losgelaten op klinische waarnemingen en andersom. *From bench to bedside, from bedside to bench.*

Ik neem u mee naar een bekende vorm van behandeling van leukemie: de beenmergtransplantatie, of zoals we dat tegenwoordig noemen: de stamceltransplantatie met bloedvormende stamcellen van een gezonde donor. Bij deze behandeling wordt de patiënt behandeld met chemotherapie en bestraling in een poging zo veel mogelijk leukemiecellen uit te roeien. Net als bij bestraling ten gevolge van een bestralingsongeval leidt dit tot ernstige en veelal blijvende schade aan het bloedvormend systeem. Door stamcellen te transplanteren van een gezonde donor kan het beschadigde bloed en afweersysteem worden vervangen door het gezonde systeem van de donor. Zo'n stamceltransplantaat kan worden geogst door het opzuigen van beenmerg uit het bekken van de donor, of, met behulp van een truc, uit het bloed van de donor. Het transplantaat wordt in een bloedvat van de patiënt geïnfundeerd en de cellen nestelen zich vanzelf in het beenmerg waar zij thuishoren.

Een stamceltransplantaat bestaat behalve uit stamcellen ook uit rijpe bloed- en afweercellen. Met wat ik u verteld heb van het afweersysteem, begrijpt u dat er een hoogst verwarrende situatie ontstaat. Donor en patiënt hebben beiden bloedvormende systemen, daarin lijken ze op elkaar. Maar hun beide afweersystemen kunnen met elkaar reageren! Het is misschien net zoiets als het transplanteren van een medische faculteit naar een academisch ziekenhuis of andersom. In bepaalde opzichten lijken ze erg op elkaar. Maar beiden hebben ook afweersystemen die elkaar als vreemd kunnen herkennen. Niet eenvoudig om daar een harmonisch universitair medische centrum van te maken.

Stelt u zich voor: rechts van mij is de donor. Links van mij is de patiënt. Er zal een aantal genetische verschillen tussen donor- en patiëntcellen zijn. Het afweersysteem van de donor, dat met de transplantatie meekomt, is in de donor opgevoed en heeft daar zijn kennis opgedaan. Het herkent de genetische verschillen met de patiënt als vreemd, en daarmee ten onrechte als gevaarlijk en vijandig. Het gevolg kan boosheid en agressief gedrag van de donor-afweercellen tegen weefsels van de patiënt zijn. Dit kan leiden tot een ernstige en zelfs dodelijk afweerreactie: de graft versus host, ofwel transplan-

taat tegen gastheer ziekte. Hoe lossen we dit probleem op? We verwijderen de rijpe afweercellen die in de donor zijn opgevoed uit het transplantaat voordat we het naar de patiënt transplanteren. En inderdaad, de gevreesde graft versus host ziekte treedt niet of nauwelijks op.

Zijn nu alle problemen opgelost? We kijken hoe het verder gaat in de patiënt. De donor-stamcellen groeien uit in de patiënt en komen tot bloei. Nieuwe bloed- en afweercellen ontluiken. Herkennen die nieuwe afweercellen van donor-origine de patiënt als vreemd? Neen, want het nieuwe afweersysteem in de patiënt komt weliswaar voort uit de donor-stamcellen, maar groeit uit in de patiënt en wordt dus in de patiënt opgevoed. Het leert daarom naast de donorcellen ook de weefselstructuren van de patiënt als lichaamseigen te herkennen. De symbiose is ontstaan. De nieuwe afweercellen laten donor en patiënt met rust. Eind goed al goed? Helaas, te vaak nog gaat het alsnog fout: ondanks alle behandelingen komt de leukemie na de transplantatie terug....

Wat heeft dit verhaal nu met immunotherapie te maken? Hier komt een belangrijke klinische observatie om de hoek kijken. Het verwijderen van de donor-afweercellen uit het transplantaat voorkwam dat een ernstige afweerreactie tegen weefsels van de patiënt optrad.

Maar het verwijderen van de afweercellen had ook tot gevolg dat de leukemie bij aanzienlijk meer patiënten na de transplantatie terugkwam. Hoe kan dit? Donor-afweercellen die in de donor zijn opgevoed, blijken niet alleen de normale weefsels van de patiënt als vreemd te kunnen beschouwen, maar ook de leukemiecellen van de patiënt! Met het verwijderen van het afweersysteem van de donor uit het transplantaat wordt ook de afweerreactie tegen de leukemie verwijderd. De nieuw ontstane donor-afweercellen in de patiënt worden weer opgevoed met de gedachte dat de leukemie net als de normale weefsels van de patiënt lichaamseigen is en niet de vijand. Wanneer de leukemie na de transplantatie terugkomt lijken we dus weer terug bij af. Een patiënt met een falend afweersysteem dit keer afkomstig van de donor, maar dat de vijand nog steeds niet als vijand herkent.

### *Immunotherapie*

Toch is er nu na zo'n transplantatie een nieuwe, unieke situatie ontstaan die verrassende mogelijkheden biedt. Nog even samenvatten hoe de kaarten lig-

gen: In de patiënt zijn de nog aanwezige leukemiecellen van patiënt origine. De gezonde normale bloedcellen zijn afkomstig van donor-stamcellen. De nieuwe afweercellen zijn in de patiënt uit de donor-stamcellen voortgekomen. Ze vallen daarom de normale en leukemiecellen van de patiënt niet aan: ze zijn immers opgevoed in de patiënt. Daarnaast laten ze ook donor bloed- en afweercellen met rust aangezien ze die eveneens als lichaamseigen cellen zien. Zo is er na deze vorm van stamceltransplantatie een unieke situatie ontstaan: we kunnen donorcellen geven aan de patiënt zonder dat deze worden afgestoten. De afweercellen in de patiënt zijn immers tolerant voor zowel donor als patiënt cellen.

Wat kunnen we nu met deze situatie? De afweercellen in het bloed van de donor hebben tijdens hun opvoeding nooit de patiëntencellen of leukemiecellen gezien. Ze kunnen daarom de leukemie als vreemd herkennen. Dit moet dus betekenen, dat als we donor-afweercellen, die in de donor zijn opgevoed, inspuiten bij de patiënt na de stamceltransplantatie deze afweercellen de leukemie kunnen aanvallen. En dat blijkt te gebeuren. Bij een aantal vormen van leukemie lukt het om de patiënt te behandelen met donor-afweercellen die uit het bloed van de donor worden geïsoleerd en na de stamceltransplantatie aan de patiënt worden toegediend. Dit gaat nog vaak gepaard met een ernstige reactie tegen de normale weefsels van de patiënt. Maar de grondslag voor immunotherapie van hematologische ziekten is gelegd: we vervangen de zieke bloedvormende cellen van de patiënt door donor-stamcellen. Hierdoor worden donorcellen in de patiënt niet meer als vreemd beschouwd. Vervolgens lenen we afweercellen uit het bloed van de gezonde donor. Deze herkennen dan de kwaadaardige cellen van de patiënt, maar laten donor bloed- en afweercellen in de patiënt met rust. Nu moeten de in de donor opgevoede afweercellen alleen nog leren af te blijven van de normale weefsels van de patiënt.

### *Immunotherapie met specifieke afweercellen*

Kunnen we de afweercellen uit het bloed van de donor misschien “trainen” de leukemie specifiek te herkennen, en de normale weefsels van de patiënt met rust te laten? Kunnen we op een of andere manier donor-afweercellen uit donorbloed isoleren die specifiek de leukemie herkennen? Onderzoek uitgevoerd in ons laboratorium eind jaren tachtig en begin jaren negentig,



toonde aan dat donor-afweercellen die opgevoed zijn in de donor een krachtige afweerreactie tegen de leukemie cellen kunnen vormen.

We oogstten bloed van de donor en lieten onder bepaalde experimentele omstandigheden de donor-afweercellen de leukemiecellen van de patiënt zien, en we zorgden ervoor dat de afweercellen, die de leukemie konden herkennen gingen groeien. We vonden afweercellen die vrijwel alleen de leukemiecellen van de patiënt als vreemd herkennen. We noemen dit soort afweercellen leukemie-reactieve afweercellen. Deze in de donor opgevoede donor-afweercellen zullen normale donor-stamcellen nooit als vreemd zien waar ze zich ook bevinden. Ze hebben immers in de donor geleerd dat donor-stamcellen lichaamseigen zijn. De gezonde bloedvorming in de patiënt blijft intact. Immunotherapie met leukemie-reactieve afweercellen geleend van de donor: dit kan een oplossing voor ons probleem zijn. Het onderzoek heeft zich in de afgelopen jaren snel verder ontwikkeld. We vonden methodes om de leukemie in het laboratorium te activeren om nog beter een afweerreactie in gang te zetten. Nieuwe mogelijkheden dienen zich aan. Door het baanbrekend werk van professor Goulmy van de afdeling Immunohematologie en Bloedbank werden eiwitten gekarakteriseerd die wel eens hele goede doelwitstructuren op de leukemiecellen zouden kunnen zijn die door donor-afweercellen herkend kunnen worden. Voortbordurend op deze onderzoeksresultaten ontwikkelen wij samen met een aantal andere centra in de wereld een arsenaal aan mogelijke doelwitstructuren die voor immunotherapie gebruikt kunnen worden. Ook komen er mogelijkheden om het falend afweersysteem in de patiënt zelf te activeren de kwaadaardige cellen alsnog te herkennen.

### *De ontwikkeling van geneesmiddelen*

Laten we het meteen proberen. Dat zeiden we in 1992 tegen elkaar in de afdeling Hematologie. We schreven een klinisch protocol dat door de Commissie Medische Ethiek en de Raad van Bestuur werd goedgekeurd. Aan de slag. Maar wacht even, hoe gaat dat eigenlijk. Hoe breng je een wetenschappelijke vinding naar de kliniek. Nu zult u denken: dat zullen ze toch wel eens vaker gedaan hebben. Net als al die andere geneesmiddelen die gebruikt worden bij de behandeling van kwaadaardige ziekten. Hoe gaat zo iets dan? Laten we een denkbeeldig voorbeeld nemen van de klinische ontwikkeling van een gewoon geneesmiddel.

In een wetenschappelijk laboratorium wordt een afweer-stimulerend middel gevonden. Het is een klein molecuul en de onderzoekers zien kans om de samenstelling chemisch vast te stellen. Er wordt patent aangevraagd en contact gezocht met een grote farmaceutische industrie. De firma schat in dat er een redelijk goede markt voor het middel is. Het gaat het bedrijf namelijk niet alleen om het maken van een geneesmiddel. De aandeelhouders willen winst zien. De firma koopt het patent of een licentie en probeert het te ontwikkelen voor klinische toepassing. Het moet natuurlijk een goed verkopende naam krijgen. Iets met stimuleren en met immuun: Stimmuline. Er wordt een grote hoeveelheid Stimmuline geproduceerd onder farmaceutische condities en de zuiverheid en stabiliteit worden uitgetest. Het middel wordt opnieuw aan de meest uiteenlopende testen blootgesteld. Het wordt getest wat betreft werkingen en bijwerkingen in verschillende diermodellen, van muizen tot apen. Bij een gunstige verhouding tussen werkingen en bijwerkingen wordt besloten het klinische traject in te gaan. Gezonde vrijwilligers kunnen het middel onder streng gecontroleerde omstandigheden toegediend krijgen. Bij patiënten wordt in een zogenaamde fase I studie onderzocht wat eventuele bijwerkingen bij bepaalde doseringen zijn. In fase II en III studies wordt de effectiviteit van het middel bestudeerd, en vergeleken met bestaande therapieën. Al dit onderzoek met hetzelfde Stimmuline van dezelfde samenstelling. Zal Stimmuline het halen?

Negen van de tien middelen die de farmaceutische firma's aan het traject onderwerpen redden de eindstreep niet. Honderden miljoenen gulden kost het om de eindstreep wel te halen. Wanneer is Stimmuline voor de farmaceutische industrie een succes? Als het stabiel te produceren is, reproduceerbaar werkt, goed te distribueren is, toepasbaar voor veel patiënten. Het liefst ook nog in te nemen als een pil, en langdurig te gebruiken.

#### *De ontwikkeling van cellulaire immunotherapeutica*

Terug naar onze afweercellen. Kan de ontwikkeling eenzelfde traject volgen als Stimmuline? Neen. Het product en de productie zijn moeilijk te patenteren, en daarmee minder interessant voor een industrie. De levende cel die ons therapeuticum is, is niet exact te definiëren, hooguit datgene wat herkend wordt. Voor elke donor-patiënt combinatie wordt een nieuw product gemaakt. Het gaat hier om een op maat gemaakte "tailor-made" therapie en niet om massaproductie. De productie is daarom relatief arbeidsintensief en

niet goed te commercialiseren. Dat wil overigens niet zeggen dat de behandeling duur wordt, maar de producent zal er niet gauw rijk van worden. Ook het traject van uittesten van deze therapeutica is volledig anders. Er is grote kans dat zowel werking als bijwerking per patiënt afhankelijk zal zijn van elke apart gemaakt therapeuticum en de specifieke donor/patiënt combinatie. Elk cellulair product is immers anders. De afzonderlijke producten kunnen niet op de klassieke manier in diermodellen worden onderzocht. De basis principes van biologische systemen kunnen zeer goed in diermodellen worden uitgezocht. Voor individuele tailor-made therapieën hebben ze maar een betrekkelijke waarde.

Door basale wetenschappers wordt wel eens de kreet geuit: Ik zou niet weten waarom wat voor een muis geldt, niet ook voor een mens geldt. Het probleem van deze zin huist in de woordjes “waarom” en “niet”. De suggestie wordt gewekt, dat de toehoorder er van uit mag gaan dat wat voor een muis geldt, ook voor een mens geldt, *omdat* de wetenschapper niet zou weten waarom dat anders zou zijn. Dit is een arrogantie die tot misverstanden leidt. De zin zou moeten luiden: Ik hoop het wel, maar ik weet niet of wat voor een muis geldt, ook voor een mens geldt. Wellicht is hier een belangrijke aanwijzing te vinden! Men moet echter daarbij goed in het oog houden dat de levensloop van muis en mens niet bepaald op elkaar lijken. Twee jaar overleven betekent voor een muis z'n hele leven. Ook het beloop en de gevoeligheid voor therapie van de experimentele muizentumoren lijken maar beperkt op kanker bij de mens. Ik citeer Dr. Barrett van het National Institute of Health in Washington. Op een congres in Taos werd een succesvolle behandeling gepresenteerd bij muizen die ziek waren gemaakt met een tumor die alleen bij muizen voorkomt. Bij mensen werd geen effect van deze therapie gezien, waarop de onderzoekers stelden dat de mens een slecht model is om dergelijke therapieën in uit te zoeken. Dr. Barrett riep daarop uit: “Well, it certainly is good news for the mice in Taos!” Zo'n verhaal kan bij klinici gemakkelijk tot een onterecht cynisme leiden. Er valt van studies in muizen onnoemelijk veel te leren!

### *Translationeel onderzoek*

Terug naar 1992 en naar onze afweercellen. Neen, er is geen geplaveid pad waarlangs onze laboratoriumbevinding naar de kliniek geleid kan worden. Er bestaat eigenlijk helemaal geen pad. Waar en onder welke omstandighe-

den moeten we de cellulaire producten maken? Aan welke wetten en regels moeten productie en producten voldoen? Kunnen we het specifiek en reproduceerbaar maken voor elke patiënt die het nodig heeft en kunnen we de afweercellen op het juiste moment als de patiënt ze nodig heeft, beschikbaar hebben?

Hoe en wanneer moeten we ze toedienen? Hoe controleren we het effect? Er moet een complete vertaalslag worden gemaakt om met onze cellulaire producten van het wetenschappelijk onderzoek naar een klinische toepassing te komen. Hier ligt de basis van het Grote Onbegrip tussen de wetenschappelijk onderzoeker en de clinicus. "Leuk al die proefjes, maar waarom maakt de onderzoeker geen product dat gewoon te gebruiken is". "Waarom past de clinicus zo'n idee nu niet eens gewoon toe in plaats van altijd over de mogelijke problemen te zeuren?" De wetenschapper en de clinicus spreken een verschillende taal. En het probleem ligt bij de ander. Er moet niet alleen vertaald worden: er moet een *vertaalsrijd* worden gestreden. Deze vertaalsrijd van basaal onderzoek naar klinische toepassing noemen we translationeel, of vertalend onderzoek. Voor ons nieuw soort cellulaire therapeutica moet een volledig nieuw traject translationeel onderzoek worden ontworpen en geïmplementeerd. Wie gaat dat doen? En wie zal dat betalen? De infrastructuur en de grote financiële reserves van de farmaceutische industrieën ontbreken.

### *Good Manufacturing Practice*

We mogen ons gelukkig prijzen met een Raad van Bestuur die bereid was de nek uit te steken. Samen met de afdeling Klinische Farmacie en Toxicologie (voor vrienden en intimi: de apotheek) werden we in de gelegenheid gesteld een laboratorium te verbouwen en in te richten waar gewerkt kon worden onder de wettelijk verplichte zogenaamde Good Manufacturing Practice (GMP) condities. Dit zijn condities waarbij de kwaliteit van de gemaakte producten zo optimaal mogelijk gegarandeerd kunnen worden. Aanvankelijk met eigen financiering van onze afdeling, later ondersteund door een subsidie van de Nederlandse kankerbestrijding, het Koningin Wilhelmina Fonds, konden we personeel vrijmaken en aantrekken om alle materialen uit te testen en condities uit te zoeken die nodig zijn om een product van afweercellen te maken dat voor klinische toepassing geschikt is. Het zal u niet verbazen dat we slechts een fractie van de gelden beschikbaar hebben die voor het soepel verlopen van een dergelijke operatie nodig zijn. Dankzij de gedreven-

heid en de inspanningen van onze medewerkers waren we vijf jaar later in 1997 in staat de eerste proeven uit te voeren met behandeling met in het laboratorium opgekweekte leukemie-reactieve afweercellen. De leukemie van een uitbehandelde patiënte werd met succes teruggedrongen. Helaas overleed zij twee jaar later aan de complicaties van alle eerdere behandelingen die hadden plaatsgevonden. In de twee daaropvolgende jaren werden nog eens drie patiënten behandeld: Een met succes, een patiënt is nu bezig aan de therapie. Bij de derde patiënt werden wel afweercellen gemaakt die de leukemie goed konden doden, maar het lukte niet voldoende aantallen, goed groeiende afweercellen te maken. Dat betekent: terug het translationeel onderzoekstraject in. Voor elke twee stappen vooruit een stap terug. Op dit moment proberen we voor nog eens drie patiënten donor-afweercellen te maken die de leukemie van de patiënt aanvallen.

Waarom het allemaal zo langzaam gaat? Hoewel ons geneesmiddel veel complexer is dan veel van de middelen die de farmaceutische industrieën ontwikkelen, staat ons slechts een paar procent van de gelden ter beschikking. Onze financiële ondersteuning moet met name komen van subsidies voor wetenschappelijk onderzoek.

#### *Onderzoeksfinanciering in Nederland*

NWO, de Nederlandse Organisatie voor Wetenschappelijk Onderzoek is de door de overheid ingestelde organisatie die het wetenschappelijk onderzoek subsidieert. Hoewel de afdeling medische wetenschappen van NWO de klinische toepasbaarheid in het vaandel heeft, wordt uit de zeer beperkte middelen bij toekenning van subsidies met name het basale onderzoek gefinancierd. De beoordelingscommissies hebben vaak weinig affiniteit met toepassingsgericht onderzoek. En bovendien: er is toch al zo weinig geld: laten we dit aan de origineelste projecten geven. Een toepassingsgericht project, ook als dat voortvloeit uit eerder onderzoek van dezelfde groep, sneuvelt nog al eens onder een lage beoordeling bij het criterium “originaliteit”. Hoewel dergelijke projecten voldoen aan de eerste betekenis van origineel, namelijk “oorspronkelijk”, wordt meestal de betekenis “verrassend” gehanteerd. Als men hier niet hoog in scoort, krijgt het project de welwillende maar tevens dodelijke toevoeging “degeelijk”.

Een goed programma voor translationeel onderzoek is er helaas niet. En hoe

zit het dan met de door de vorige minister van OC&W geïntroduceerde onderzoeksscholen zult u zich misschien afvragen? Dit zouden toch grote netwerken worden, waarin onderzoek en toepassing tot grote hoogte gebracht worden. In de biomedische wetenschappen is dit in elk geval niet gebeurd. Het functioneren van de onderzoeksscholen is misschien het best te vergelijken met het samen hebben van een cadeaupot op een afdeling. Je stort 25 gulden in de pot, en als je aan de beurt bent, krijg je een cadeaubon van 25 gulden. Je kijkt dan blij verrast. Om dit proces adequaat te begeleiden moet natuurlijk een uitgebreide administratie worden gevoerd, en een jaarverslag uitgegeven.

Gelukkig is de Nederlandse kankerbestrijding, het Koningin Wilhelmina Fonds in toenemende mate geïnteresseerd in translationeel onderzoek. Dit jaar mogen wij ons gelukkig prijzen met de toekenning van een programmasubsidie voor de ontwikkeling van nieuwe strategieën op het gebied van de immunotherapie. Ook het J.A. Cohen instituut voor Radiopathologie en Stralingsbescherming (het IRS) heeft zich tot nu toe bereid getoond dergelijk onderzoek te willen meefinancieren. En niet in het minst het LUMC zelf. Door de bouw en het operationeel maken van de grote interdivisionele GMP faciliteit van het LUMC, die vandaag door Dr. Leijh namens de Raad van Bestuur officieel is geopend, heeft de Raad van Bestuur haar visie getoond en bereidheid tot substantiële ondersteuning van het translationeel onderzoek en het toepasbaar maken van de immunotherapie. Met de afdeling Klinische Farmacie en met name Professor Vermeij en Dr. Wafelman is een goede samenwerking waarbij de expertises tussen de afdelingen zeer complementair zijn. Laat hierover geen misverstand bestaan: ik ben het KWF en het IRS en veel afdelingen binnen het LUMC zeer erkentelijk. Zonder hun bijdragen had ik u niets te vertellen gehad. Toch zullen we, als we serieus translationeel onderzoek willen bedrijven uit een ander vaatje moeten tappen. Om te beginnen enkele tientallen miljoenen gulden per jaar erbij. Erbij? Ja: erbij. En hoe beter de programma's gaan, hoe meer geld erbij. Dit zal de gezondheidszorg niet duurder maken. Het zijn normale bedragen die nodig zijn voor de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen. U betaalt die kosten nu ook, maar dan achteraf in de prijs van de geneesmiddelen die de farmaceutische bedrijven op de markt brengen. Let wel: financiering van translationeel onderzoek mag niet ten koste gaan van basaal wetenschappelijk onderzoek. Basaal wetenschappelijk onderzoek draagt de kennis en de

gereedschappen aan die voor vooruitgang noodzakelijk zijn. Translationeel onderzoek moet op de toepassing gericht zijn. Het basaal onderzoek juist niet, anders droogt de bron van kennis en inzicht op.

Translationeel onderzoekers moeten de brug slaan tussen het basaal onderzoek en de klinische toepassing. Clinici zijn er tot nu toe niet voor opgeleid. Basaal wetenschappelijk onderzoekers weten er geen raad mee. Het is van belang dat ze zich dat realiseren. Vaak eindigt het baanbrekend artikel met varianten op de bekende frase: Our results are very promising, but more investigations have to be done. En zo is het maar net! Maar wie gaat dat doen?

### *Translationeel onderzoeker*

Willen we de vruchten plukken van het wetenschappelijk onderzoek, dan zullen we een grote investering in de vertaalstrijd moeten doen. En niet alleen financieel. Want er ligt nog een probleem bij het translationeel onderzoek. Individuele onderzoekers, maar ook afdelingen in universitaire medische centra worden beoordeeld op hun wetenschappelijke productie. Dat gaat voor een belangrijk deel door het meten van het aantal artikelen dat gepubliceerd wordt, en de “kwaliteit” van de tijdschriften waarin gepubliceerd wordt, de impact factor. Innoverend basaal wetenschappelijk onderzoek scoort, terecht, hoog. Ook de uiteindelijke toepassing van een nieuwe therapie komt in goede, gerenomeerde tijdschriften. Translationeel onderzoek scoort daarentegen laag. Dat komt omdat de ontwikkeling vaak heel specifiek voor het bepaalde nieuw product is, waardoor de uitstraling naar algemene toepassing of ander onderzoek beperkt is. Bovendien zullen de artikelen maar beperkt worden aangehaald: er zijn op dit moment nog maar weinig onderzoekers die zich op dit vlak begeven. De farmaceutische industrieën hadden nooit veel behoefte aan het publiceren van dit traject.

Integendeel: het zou immers bedrijfsgeheimen openbaar maken. Kortom: vanuit het oogpunt van beoordeeld worden op wetenschappelijke output is het onverstandig om translationeel onderzoek te doen.

Daar komt dan nog bij: de slechte communicatie tussen de wetenschappelijk onderzoekers en de medici. Als in kankerinstellingen de artsen de onderzoekers arrogante, knappe, maar niet realistische vlerken vinden, en de onderzoekers artsen beschouwen als domme oncreatieve doeners, staat het voor een translationeel onderzoeker gelijk aan professionele zelfmoord om tussen

dergelijke groepen in te gaan staan. Goede relaties en het vermogen het eigen onvermogen te onderkennen zijn onontbeerlijk voor succesvol translationeel onderzoek. Gelukkig zijn wij in de afdeling Hematologie in onze samenwerking met name met de afdelingen Immunohematologie en Klinische Farmacie in het LUMC in een bevoorrechte positie omdat de relaties goed zijn.

Hoe nu verder? Als we werkelijk wetenschappelijk onderzoek in de geneeskunde toepasbaar willen maken, ook als de ontwikkeling voor een farmaceutische industrie niet aantrekkelijk is, als we nieuwe behandelingsstrategieën in de patiëntenzorg adequaat willen ontwikkelen, moet er een nationaal programma voor translationeel onderzoek komen. Dit kan direct door de overheid gefinancierd worden, of bijvoorbeeld door de ziektekostenverzekeraars via een collectief fonds. De toekenning van gelden zou eventueel via NWO kunnen gaan. Een andere mogelijkheid is om aan de universitaire medische centra een apart budget toe te kennen voor translationeel onderzoek. Geld is echter niet voldoende. Het verrichten van translationeel onderzoek moet aantrekkelijk worden gemaakt voor onderzoekers, én artsen, én apothekers, én niet-wetenschappelijk personeel. Zonder gekwalificeerd en gedreven medewerkers is al dat geld zinloos. Dat betekent dus erkenning en waardering van translationeel onderzoek als een aparte entiteit, en het geven van een toekomstperspectief aan de beoefenaar van deze wetenschap. Alleen dan kunnen we de vruchten van het basaal wetenschappelijk onderzoek werkelijk plukken en het grote arsenaal aan mogelijkheden te gelde maken.

### *Dankwoord*

Dames en heren, aan het einde komend van mijn rede, wil ik graag enige woorden van dank uiten.

Mijnheer de Rector Magnificus, leden van het College van Bestuur. Ik dank u voor het in mij gestelde vertrouwen en voor het feit dat u in mijn leerstoel het translationele onderzoek een impuls wilt geven.

Leden van de Raad van Bestuur van het Leids Universitair Medisch Centrum. Ik dank u voor uw steun bij mijn benoeming, en voor uw steun door het tot stand doen komen van onze GMP faciliteit. Uw bereidheid ons te steunen in het ontwikkelen van translationeel onderzoek in zo'n vroeg stadium, toont uw visie en uw vertrouwen in onze afdeling.



Hooggeleerde Willemze, beste Roel

Ondanks dat ik een druk baasje ben, werk ik toch graag in de luwte. Je hebt mij in de afgelopen 12 jaar alle vrijheid gegeven, gesteund, gesterkt, en een prachtige infrastructuur neergezet waardoor ik alle gelegenheid heb gehad mij maximaal te ontplooien. Ik had mij geen betere baas kunnen wensen.

Hooggeleerde van Rood, beste Jon

Ik heb me nog vaak afgevraagd waarom professor de Graeff en jij mij in 1979 vroegen om bij jullie te komen werken. Hoe dan ook, door mij in het nekvel te pakken, heb jij aan de wieg gestaan van mijn wetenschappelijke ontwikkeling. Ik heb trouwens, en ik niet alleen, ook allerlei handige trucjes van je afgekeken.

Waarde van Amstel, Boekhout en Rosekrans, beste Wim, Martin en Peter  
Jullie hebben mij opgeleid in de grondbeginselen van de interne geneeskunde, en ik denk daar met veel plezier aan terug. In die tijd heb ik geleerd dat werkdruk en urenlast aanzienlijk minder worden als men efficiënt werkt.

Waarde Fibbe, beste Wim

Jij bent het staflid met wie ik al het langst samenwerk. We hebben pieken en ook dalen meegemaakt, en daarbij veel gelachen. Ik hoop dat dit nog lang zo blijft.

Waarde Kluin-Nelemans, den Ottolander en Barge, beste Hanneke, Gerard, en Renée

De samenwerking, solidariteit en korte lijnen in onze afdeling zijn onze kenmerken. Ik dank jullie daarvoor. Ik hoop dat het ons zal blijven lukken om als één groep te werken. Ook met het Hemostase laboratorium hopen we de goede verstandhouding voort te zetten en samen sterk te zijn.

Waarde Goselink en Duinkerken, beste Henriëtte en Nelleke

In jullie wil ik het Laboratorium voor Experimentele Hematologie uit heel mijn hart bedanken voor de geweldige inzet, kwaliteit, gedrevenheid, en humor. Ons laboratorium vervult mij met respect en trots. Het is een groot voorrecht met jullie te mogen werken.

Beste analisten, promovendi, ex-promovendi, en postdocs

Het is niet raar dat jullie me vermoeiend vinden: dat vind ik zelf ook. Samen met jullie enthousiast aan nieuwe vindingen en ontwikkelingen werken, wat is er mooier dan dat. Elkaar inspirerend kunnen we oneindig ver komen.

Beste medewerkers van de kliniek en polikliniek

Jullie inzet en zorg voor de patiënten, jullie enthousiasme voor nieuwe ontwikkelingen maken dat we kunnen doen waar we in universitaire medische centra voor zijn: topzorg leveren, innoverend zijn, soms laatste strohalm zijn.

Noesja Nijssen, Clary Wiarda en andere medewerkers van het secretariaat

Wat jullie voor ons doen en waar jullie ons voor behoeden, tart elke beschrijving. Rots in de branding. Licht in de duisternis. Niemand is onmisbaar, maar laten we afspreken dat we dat *niet* uitproberen.

Dames en heren studenten

De geneeskunde, het wetenschappelijk onderzoek en met name de combinatie ervan is prachtig om te doen. Werken hieraan is zeer bevredigend. Laat u zich er niet toe verleiden werk te zien als datgene wat je doet als je vrije tijd over hebt.

Lieve Lot, Willem, Erik en Rosa

Jullie zijn mijn wonderen in deze wereld.

Tenslotte wil ik mij richten tot u, patiënten en familieleden van patiënten.

Samen met u vechten we, winnen we en verliezen we soms ook. Uw vertrouwen in ons is de brandstof voor onze motor. Nieuwe hoop voor het heden, en als het nu niet lukt, dan in elk geval voor de toekomst.

Ik heb gezegd.



