

University of Groningen

Genegen genen, van genese tot genezen

Haisma, Hidde J.

IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

Document Version

Publisher's PDF, also known as Version of record

Publication date:

2002

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

Citation for published version (APA):

Haisma, H. J. (2002). *Genegen genen, van genese tot genezen*. Rijksuniversiteit Groningen.

Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

**GENEGEN GENEN,
VAN GENESE TOT GENEZEN**

Hidde J. Haisma



Groningen

2002

ISBN nummer: 90-3671717-5

**GENEGEN GENEN,
VAN GENESE TOT GENEZEN**

Rede uitgesproken bij de aanvaarding van het ambt van
hoogleraar in de Therapeutische Genmodulatie
aan de Rijksuniversiteit Groningen op dinsdag 10
september 2002

door

Hidde J. Haisma

*Mijnheer de Rector Magnificus,
Dames en Heren,*

Inleiding

Als u om u heen kijkt, naar de personen naast u bijvoorbeeld, dan zal het u opvallen dat zij, voor zover niet voorzien van een toga, niet alleen anders gekleed zijn, maar er ook zelf heel anders uit zien. De diversiteit in oogkleur, haarkleur, grootte van de neus en nog veel meer andere kenmerken maken ons allemaal uniek. Deze uniciteit is vastgelegd in onze genen. Een aantal mensen in deze zaal vertoont een grote gelijkenis en u zult terecht denken, dat zal wel familie zijn; zij hebben een groot aantal identieke genen. Sinds het Human genome project waarin het hele humane genoom, dat zijn alle genen, werd vastgesteld, kennen we de volgorde van de bouwstenen van onze genen. We weten nu dat wij maar weinig verschillen van andere zoogdieren. Zo is ons DNA voor 98% identiek aan dat van de Chimpanseë. Tussen mensen onderling is er een variatie van minder dan 0.5% in ons genetisch materiaal. Toch zorgen deze kleine verschillen ervoor dat de een lang en blond is met blauwe ogen, terwijl een ander kort is, met donker haar en bruine ogen.

Binnen de leeropdracht Therapeutische Genmodulatie houd ik mij bezig met de ontwikkeling van geneesmiddelen voor de beïnvloeding van de activiteit van genen in menselijke cellen. In deze oratie zal ik dit nader toelichten. Ik zal de wetenschappelijke doelen en de aanpak van het onderzoek schetsen, en aangeven wat het maatschappelijk belang hiervan is. Tevens zal ik een blik vooruit werpen en aangeven welke ontwikkelingen op dit gebied te verwachten zijn.

Ons lichaam bestaat uit een groot aantal organen die weer zijn opgebouwd uit een zeer groot aantal cellen. Iedere cel bevat een kern met 23 paar chromosomen. De chromosomen zijn opgebouwd uit DNA (desoxyribonucleïnezuur), de drager van de erfelijke eigenschappen. Een onderdeel van het DNA is een gen. Een gen is een genetische eenheid die de code bevat voor een bepaald eiwit dat bijvoorbeeld de kleur van de ogen bepaalt. De chromosomen met de genen bevatten de volledige genetische informatie die noodzakelijk is voor het ontwikkelen, in stand houden en voortplanten van een individu. Het totaal van alle genetische informatie noemen we het genoom.

In de oudheid, ten tijde van Pythagoras, veronderstelde men dat het de man was die de erfelijke eigenschappen van het kind bepaalde dat via het mannelijk zaad bij de moeder kon uitgroeien. Een paar honderd jaar later maakte Aristoteles hierop een correctie. Hij dacht toen al dat een kind eigenschappen van zowel de vader als de moeder erfde, maar veronderstelde dat dit kwam door de vermenging van zaad en moederlijk bloed. Pas 2000 jaar later, toen door de Britse geleerde Harvey de bloedsomloop werd vastgesteld werd er aan dit concept getwijfeld. Toen Antoni van Leeuwenhoek in ca 1650 de microscoop uitvond, konden pas voor het eerst zaadcellen worden waargenomen en kon hij vaststellen dat dieren zich voortplanten door versmelting van een manlijke en een vrouwelijke cel. Het is nog maar 150 jaar geleden dat Mendel de eerste principes van overerving vastlegde. Pas 50 jaar geleden kwam het onderzoek naar genen en overerving in een stroomversnelling. De structuur van het DNA werd opgehelderd en ook de genetische code. Door met name nieuwe technieken, kon uiteindelijk in 1981 het eerste recombinante eiwit, humaan insuline, op de markt worden gebracht. We noemen dit recombinant DNA technieken omdat

we naar believen DNA fragmenten kunnen uitwisselen, een beetje zoals het knippen en plakken van tekstfragmenten op de computer. Het gen voor humaan insuline kon zo in bacteriën worden ingebracht die hierna insuline gingen produceren. Een verdere verfijning van deze technieken heeft er toe geleid dat na ruim 10 jaar onderzoek uiteindelijk het hele menselijke genoom kon worden bepaald.

HUGO

Het Human Genome project heeft het hele genoom, dat is het totaal van alle genen, van de mens vastgesteld. Met veel bombarie werd, nu alweer twee jaar geleden, door toenmalig President van de Verenigde Staten van Amerika Bill Clinton, en de premier van Engeland, Tony Blair, tegelijkertijd een persconferentie gegeven waarbij de ontrafeling van het boek van het leven zoals het genoemd werd bekend werd gemaakt. In werkelijkheid was toen alleen nog maar een ruwe versie van de ruim 3 miljard bouwstenen van ons genoom vastgesteld. Inmiddels is meer dan 95% van het genoom met zekerheid bekend. Uiteindelijk blijkt maar 5% van al het DNA een code te bevatten die gebruikt wordt voor het maken van functionele eiwitten. Nu de complete code van ons DNA bekend is, is het mogelijk om nieuwe genen te ontdekken die betrokken zijn bij verschillende ziekten. Als deze genen bekend zijn is het mogelijk om in deze genen in te grijpen met therapeutisch resultaat.

Het DNA is opgebouwd uit slechts 4 verschillende bouwstenen, die we nucleotiden of basen noemen. Ze heten Adenosine, Cytosine, Guanine, en Thymidine. Het humane genoom is niets anders dan de volgorde van deze basen op de 23 verschillende chromosomen. Als ik u hier een

stukje van de code zou laten zien, dan zouden de meeste van u er geen touw aanvast kunnen knopen, het is als een spannend boek waar de woorden zonder spaties punten of hoofdletters aan elkaar zijn geschreven. Maar, omdat slechts 5% van het DNA codeert voor functionele genen, is het nog beter om het te vergelijken met een spannend boek dat verstopt zit in stukken tekst afkomstig van 19 andere boeken die je niet wil lezen.

Gen

Het basisprincipes in de moleculaire biologie is dat de genen, dat zijn er zo'n 30,000 in de mens, worden vertaald in een eiwit, dat is een lange op een specifieke wijze opgevouwen keten van aminozuren. De eiwitten hebben verschillende functies: enzymen die bepaalde chemische reacties kunnen versnellen of bouwstenen, groeifactoren, transporters etc.

Afhankelijk van het celtype, een levercel heeft een andere functie dan een huidcel, vinden er andere processen in de cel plaats. De cel moet niet alleen nieuwe eiwitten maken, maar ook het DNA aflezen. Deze processen vinden tegelijkertijd plaats in een cel en moeten daarom perfect op elkaar afgestemd zijn. Verder moet er afstemming zijn tussen de verschillende cellen onderling in hetzelfde orgaan, maar ook tussen de organen die samen zorgen voor het goed functioneren van het individu. Om dit te bereiken zorgt de cel ervoor dat niet op alle tijdstippen evenveel eiwit gemaakt wordt; de cel past zich dus aan de omstandigheden aan. Het mechanisme dat hierbij heel belangrijk is heet genregulatie. Genregulatie is het op gezette tijden aan- en uitzetten van een gen waardoor er al dan niet een eiwit gemaakt wordt.

Genregulatie

Als we het genoom, of de code van het DNA van een vlinder zouden vergelijken met dat van een rups, dan vinden we geen verschil: de rups is immers door metamorfose in een vlinder veranderd. Toch lijken de vlinder en de rups maar heel weinig op elkaar. Dit komt doordat er andere genen actief zijn in de vlinder. Zoals ik al eerder heb besproken bevat de celkern DNA, dat kan worden afgelezen, om een eiwit te maken. Het DNA bevat hiervoor de juiste code: elke 3 basen, de bouwstoffen van het DNA, bevatten de code voor een specifiek aminozuur. De volgorde van de basen bepaalt dus uiteindelijk de volgorde van de aminozuren. Een fout in het DNA zal dus meestal leiden tot een fout in het eiwit, wat daardoor niet meer functioneel is.

Maar in het DNA zit nog meer informatie opgeslagen: zo zijn er bepaalde codes die aangeven waar een bepaald gen begint en eindigt. Ook zijn er stukken die bepalen of een gen al dan niet actief is: de zogenaamde promotor regio die werkt als een aan-uitschakelaar. Aan dit stuk DNA kunnen bepaalde eiwitten, transcriptiefactoren binden die er voor zorgen dat het gen al dan niet wordt afgelezen en er een specifiek eiwit gevormd wordt. Dit leidt ertoe dat met hetzelfde genoom een rups een vlinder kan worden.

Als een cel niet goed werkt, kan er een genetische oorzaak zijn. Dit is bijvoorbeeld het geval bij aangeboren ziekten, die worden veroorzaakt door fouten in het DNA. Ook kan het DNA op latere leeftijd beschadigd raken waardoor bijvoorbeeld kanker kan ontstaan. Erfelijke aandoeningen kunnen veroorzaakt worden door een fout in het DNA, in één of meerdere genen.

Gentherapie

Het gericht ingrijpen op het niveau van genen van patiënten biedt nieuwe mogelijkheden voor de behandeling van diverse ziekten. Aan defecte genen kan bijvoorbeeld een correcte versie worden toegevoegd of het gen kan gerepareerd worden: dit noemt men gentherapie. Gentherapie is gericht op het inbrengen van genen of genetisch materiaal in cellen. Nieuwe genen werden voor het eerst in een mens ingebracht in 1990, bij een vierjarig meisje dat door een fout in één gen in haar witte bloedlichaampjes geen afweersysteem had.

In april 2000 werd door Franse artsen bekend gemaakt dat zij bij baby's met de zeldzame aandoening SCID-X1 met succes gentherapie hadden toegepast. De aandoening SCID-X1 (Severe Combined Immunodeficiency Disease) kan worden veroorzaakt door een defect gen dat nodig is voor de vorming van witte bloedcellen. Zonder witte bloedcellen kan een mens niet leven: zijn afweersysteem functioneert dan onvoldoende, zodat hij snel sterft aan infecties. Zelfs een onschuldige bacterie kan hem al fataal worden. Onbehandelde SCID-kinderen leven gewoonlijk niet langer dan vijf jaar. De aandoening kan worden bestreden door een beenmergtransplantatie; maar niet iedereen heeft er echter baat bij. De behandeling van de baby's werd uitgevoerd door enkele, bij de baby's uit hun beenmerg weggenomen stamcellen, (waaruit witte bloedcellen ontstaan) te infecteren met een kreupel gemaakt virus, dat wel in staat is cellen te infecteren, maar zich zelf niet kan vermenigvuldigen. Aan dit virus was daarvoor het normale gen toegevoegd. Daarna werden de stamcellen weer teruggeplaatst. Drie maanden na hun behandeling werden de baby's ontslagen uit het ziekenhuis, aangezien hun afweersysteem zo goed werkte dat zij geen enkele behandeling meer nodig hadden. Zij bleken voldoende witte

bloedcellen aan te maken. Inmiddels zijn er 5 patiëntjes behandeld waarvan er 4, waaronder een baby uit Friesland, nog steeds genezen lijken te zijn.

Intussen zijn al in meer dan 3000 mensen genen ingebracht, bij ruim driehonderd verschillende ziekten waaronder taaislijm ziekte, AIDS, reuma en kanker. Ook voor hart- en vaatziekten zijn gentherapieën in ontwikkeling. Hierbij wordt uitgegaan van een stof met de naam VEGF. Dit is een groeihormoon dat normaal ook door ons eigen lichaam wordt geproduceerd, en de aanmaak van nieuwe bloedvaten stimuleert. Uit onderzoek is gebleken dat wanneer het gen voor VEGF wordt ingebracht bij spiercellen, zoals bijvoorbeeld in de hartspier, er nieuwe bloedvaten ontstaan. Zo wordt VEGF onder meer door collega's van de afdeling cardiologie van het Academisch Ziekenhuis Groningen gebruikt om een natuurlijke bypass aan te leggen, zonder dat daar een chirurg aan te pas komt. Bij sommige aandoeningen van het hart- en vaatstel, zoals bij vernauwing van de kransslagaders of een hartinfarct, kan dit een bijdrage leveren aan het verbeteren van het functioneren van het hart. VEGF wordt op dit moment in de afdeling Oncologie van het Academisch Ziekenhuis Groningen ingezet bij onderzoek naar een therapie voor slechte doorbloeding van de benen bij patiënten met suikerziekte. Hiertoe wordt het VEGF gen ingebracht in de kuitspieren, waarna nieuwgevormde bloedvaten de bloeddoorstroming zouden moeten verbeteren.

Ook bij de behandeling van kanker kunnen genen worden ingezet. Zo kan het defecte gen dat de wildgroei veroorzaakt, worden vervangen door de gezonde versie. Verder kan het afweersysteem geactiveerd worden door genen in te brengen in cellen waardoor deze de tumorcellen kunnen herkennen en opruimen. Een andere mogelijkheid is om kankercellen een gen te geven waardoor ze een enzym maken

dat een in de rest van het lichaam totaal onwerkzaam geneesmiddel omzet in een vergif: tumorspecifieke chemotherapie.

Behalve bij kanker, en bij hart- en vaatziekten zijn er veel andere ziekten waarbij gentherapie een betere behandeling zou kunnen bieden. Zo wordt er onderzoek gedaan naar gentherapie bij de behandeling van taaislijmziekte, AIDS, hemofilie, diabetes, Parkinson, Sickle cell ziekte, onvruchtbaarheid, en reuma. Voor al deze ziekten is het belangrijk dat de gentherapie gericht is op het zieke weefsel zoals bijvoorbeeld de longen bij taaislijmziekte. Zo zou bijvoorbeeld bij taaislijmziekte het gen voor de slijmverducer kunnen worden ingebracht of zou een diabetes patiënt niet meer herhaaldelijk insuline hoeven te spuiten, maar zou het insuline-gen voor de productie van insuline in de patiënt kunnen zorgen. Maar niet alleen hele genen kunnen worden gebruikt om de activiteit van genen in een cel te beïnvloeden. In principe is het mogelijk om op elk niveau van de eiwit productie in te grijpen. Zo kan men ingrijpen op het niveau van transcriptie: het aflezen van het DNA. Dit gebeurt onder meer bij de behandeling van kanker patiënten met cytostatica. Hierbij worden middelen gebruikt die aan het DNA binden. Maar deze stoffen zoals cyclophosphamide en cis-platina remmen de productie van alle eiwitten en doden de cel, wat natuurlijk bij kanker therapie ook de bedoeling is. Met andere middelen kan een selectievere remming worden verkregen. Zo zijn er stukjes DNA, of op DNA gelijkende eiwit fragmenten die selectief aan bepaalde stukken DNA kunnen binden en zo het aflezen van het DNA kunnen remmen en dus uiteindelijk de vorming van een eiwit.

Een meer natuurlijke manier is om gebruik te maken van dezelfde systemen als de cel zelf gebruikt voor genregulatie: het gebruik van de zogenaamde Transcriptie factoren die binden aan de promotor regio van het gen, de schakelaar om een gen aan of uit te zetten.

Een andere manier is om in te grijpen op het niveau van translatie: de vorming van eiwit uit RNA. Het RNA wordt als een spiegelbeeld van DNA gemaakt en dient als een mal om de juiste aminozuren aan elkaar te koppelen voor de vorming van een eiwit.

Dit ingrijpen kan men doen door bijvoorbeeld kleine stukjes DNA, de zogenaamde oligonucleotiden, te maken die selectief de vorming van eiwit uit het RNA verhinderen. Dit heeft geleid tot het eerste geneesmiddel gebaseerd op deze techniek. Het gaat om een oligonucleotide dat specifiek is voor het cytomegalovirus dat bij onder meer AIDS patiënten voor een ernstige ooginfectie kan zorgen. Behandeling in het oog met deze oligonucleotiden is zeer specifiek voor het cytomegalovirus en erg effectief.

Een andere veelbelovende toepassing is het gebruik van zogenaamde kleine interfererende RNA's. Dit zijn stukjes RNA die samen met een enzymcomplex specifiek andere RNA moleculen kunnen knippen waardoor er geen eiwit gevormd wordt.

Obstakels

Uit het voorgaande zal het duidelijk zijn dat gentherapie in principe mogelijk is, maar waarom wordt dit dan nog niet breed toegepast en zijn er nog niet veel geneesmiddelen voorhanden?

Het antwoord is afleveren, of in het engels: delivery. Er zijn namelijk twee grote problemen:

Ten eerste, genexpressie, dat is het al dan niet aan of uit staan van een gen, is selectief voor bepaalde cellen en weefsels. Maar tegelijkertijd zitten dezelfde genen in alle weefsels. We willen alleen ingrijpen in bepaalde zieke cellen en moeten een manier vinden om het geneesmiddel selectief te maken voor deze cellen.

Ten tweede, de genen zitten in de cel, in de celkern die van de rest van de cel wordt gescheiden door de kernmembraan. Door deze barrière is het niet eenvoudig om geneesmiddelen op dit niveau te laten ingrijpen.

Het eerste probleem, selectiviteit voor een bepaald celtype is niet specifiek voor het terrein van genmodulatie maar geldt in principe voor alle geneesmiddelen. Het introduceren van selectiviteit heeft altijd mijn wetenschappelijke belangstelling gehad en daarom wil ik hier wat uitgebreider bij stil staan.

Als u een tuin heeft met een gazon, dan zal hier vroeg of laat onkruid in gaan groeien. Zolang dit onkruid gelokaliseerd is kunt u het wegsnijden en bent u, meestal tijdelijk, van het probleem verlost. Maar vaak is het zo dat het onkruid gaat woekeren en het zo gewenste gras overwoekert. U kan dan het hele gazon opnieuw inzaaien, of kiezen voor een chemisch bestrijdingsmiddel wat niet het gras, maar wel het onkruid doodt. Deze middelen zijn bijzonder effectief en selectief omdat gras en onkruid zulke verschillende planten zijn, met een verschillend genoom, genen dus die verschillende eiwitten waaronder enzymen maken. Het onkruidbestrijdingsmiddel is gebaseerd op de remming van een enzym wat wel in onkruid maar niet in gras voorkomt en is dus selectief. Bij mensen is dit helaas heel anders. Als wij een ziekte willen bestrijden, zoals kanker, dan hebben we te maken met cellen met een zelfde genoom, die vaak maar weinig verschillen van de gezonde cellen. We moeten dan zoeken naar deze verschillen en hier ons geneesmiddel op aanpassen.

Verschillende celtypen hebben aan hun oppervlak andere moleculen die gebruikt kunnen worden als receptor of herkenningssignaal. Toen ik in het begin van de jaren tachtig als student medische biologie stage ging

lopen op het Nederlands Kanker Instituut, was er net een belangrijke ontdekking gedaan. Milstein, Kohler en Jerne zouden hiervoor in 1984 de Nobelprijs ontvangen. Kohler en Milstein hadden een techniek ontwikkeld om heel selectief antistoffen te produceren waardoor het mogelijk werd om op grote schaal tegen in principe elk celoppervlakte molecuul een antilichaam te maken. Ik heb zelf veel met deze zogenaamde monoklonale antilichamen gewerkt, met name voor de behandeling van kanker. Zo heb ik in Boston in de Verenigde Staten in samenwerking met Centocor een antilichaam gebruikt tegen eierstokkanker wat we door het radioactief te maken gebruikt hebben om deze tumoren op te sporen en te bestralen. Later, in Amsterdam, op de afdeling geneeskundige oncologie onder leiding van hooggeleerde Prof. Pinedo, hebben we op een vergelijkbare manier antistoffen gebruikt voor de behandeling van darmkanker. Toen ontstond ook het idee om deze antilichamen te combineren met chemotherapie. Als we de monoklonale antilichamen konden gebruiken om een enzym selectief naar de tumor te brengen, en dit enzym zou een niet toxische vorm van het cytostaticum kunnen activeren tot een toxische vorm, dan zou alleen in de tumor, en niet in de gezonde weefsels, het cytostaticum actief zijn. Hierdoor zou niet alleen de bijwerking van deze geneesmiddelen moeten afnemen maar ook de effectiviteit kunnen toenemen omdat een hogere dosis in de tumor terecht kan komen. Voor de productie van de niet actieve vorm van het cytostaticum hebben we contact gezocht met de groep van zeergeleerde Dr. JW Scheeren van de Universiteit Nijmegen. In een gezamenlijk project zijn er toen diverse werkzame nieuwe verbindingen gemaakt.

Begin jaren 90 van de vorige eeuw alweer lieten we zien dat deze niet actieve cytostatica selectief konden worden geactiveerd door een enzym dat door een antilichaam aan de tumor gebonden was. Dit

gebeurde in gekweekte cellen en in proefdiermodellen. De koppeling tussen enzym en antilichaam brachten we eerst chemisch tot stand. In samenwerking met de afdeling farmacie in Utrecht, hooggeleerden Crommelin en Storm, hebben we toen ook liposomen, dat zijn vetbolletjes, gebruikt waaraan we de enzymen en antilichamen konden koppelen.

Inmiddels had de moleculaire biologie een enorme vlucht genomen en konden we nu ook zogenaamde fusie-eiwitten van enzymen en antilichamen maken door middel van genetische modificatie. Dit had tot voordeel dat we hierdoor een veel betere productie konden bewerkstellen. Toen was het nog maar een kleine stap naar genterapie, waarbij we de genen met de codes voor het enzym en antilichaam gebruikten.

Amsterdam

In september 1997 werd de sectie genterapie van de afdeling geneeskundige oncologie van het VU ziekenhuis in Amsterdam in het leven geroepen. Samen met zeergeleerden Dr. W.R. Gerritsen en Dr. VR van Beusechem heb ik deze groep opgestart en vorm gegeven. De contacten met hooggeleerde Prof DT Curiel (University of Alabama, Birmingham AL, USA) hebben een enorme impuls gegeven aan het onderzoek. In eerste instantie werd het adenovirus gebruikt om de genen in cellen te brengen. Dit virus, dat normaal gesproken een verkoudheid kan veroorzaken, is het meest efficiënte middel voor genoverdracht. Virussen zijn namelijk van nature gespecialiseerd in het binnendringen van cellen en het daar inbrengen van hun eigen genen. Hiermee is een oplossing gevonden voor het tweede probleem, het binnendringen van de cel en de celkern. De virussen, die gebruikt

worden voor genterapie, zijn meestal zodanig veranderd dat ze wel een gen in de cel kunnen brengen, maar niet de patiënt ziek maken. Een eerste vereiste voor het toepassen van genterapie is dat de gebruikte virussen in staat zijn om onderscheid te maken tussen normale, gezonde cellen en bijvoorbeeld kankercellen. Zoals ik al eerder heb aangegeven hebben kankercellen vaak aan hun oppervlak specifieke eiwitten waar tegen antistoffen kunnen worden opgewekt. Door deze tumorspecifieke antilichamen te koppelen aan virusdeeltjes herkennen de virussen de tumorcel.

Groningen

Inmiddels was er bij het universitair centrum voor Farmacie van de Rijksuniversiteit Groningen vastgesteld dat het geneesmiddel onderzoek zich steeds meer op moleculaire mechanismen en structuren zou gaan richten. Door de ontwikkelingen in de genetica en moleculaire biologie zouden steeds meer biologische geneesmiddelen worden ontwikkeld. Daarom werd er een nieuwe leerstoel, genaamd 'Therapeutische Genmodulatie' in het leven geroepen. Een centraal doel hierbij was, en ik citeer, "een technologie te ontwikkelen waarbij celgroepen in het lichaam of in vitro (dat is buiten het lichaam) kunnen worden voorzien van genetische informatie cq genexpressie kan worden gemanipuleerd zodat therapeutische eiwitten in het target weefsel worden aangemaakt of dat de receptor make up van de cel dusdanig kan worden gemoduleerd een correctief of ziekte bestrijdend effect wordt bewerkstelligd. Hierin zal de farmacologische in- of uitschakeling van genexpressie op moleculair niveau een object van studie zijn"

Ik hoop dat u inziet dat dit goed aansluit op mijn interesses. Na een relatief korte procedure werd ik benoemd op deze leerstoel.

Onderzoek

Ik wil u nu graag enkele voorbeelden geven van lopend onderzoek, zowel met een fundamenteel karakter als met een meer toepassingsgerichte focus. Ik realiseer me hierbij dat dit onderdeel van mijn betoog wellicht niet voor een ieder gemakkelijk te volgen zal zijn. Ik hoop voor deze toehoorders dat u na deze korte uiteenzetting de draad snel weer oppakt.

Het onderzoek in de mijn afdeling richt zich op de ontwikkeling van specifieke geneesmiddelen voor de beïnvloeding van de activiteit van genen. We werken hierbij op drie specifieke onderzoeksgebieden die ik elk kort zal toelichten.

Ten eerste, transductionele specificiteit

Voor genoverdracht hebben we een drager nodig, die de genen de cel in kan brengen. Zo'n drager noemen we een vector. Wij gebruiken hiervoor het adenovirus. Dit virus, een verkoudheidsvirus, is zodanig veranderd dat het veilig kan worden toegediend en zich niet kan vermenigvuldigen.

Om de selectiviteit van de vector voor genoverdracht te verbeteren kan de receptor binding worden veranderd. In eerste instantie zijn bispecifieke antilichamen, die zowel aan het virus als aan een targeting ligand binden, gemaakt. Hiermee kon de adenovirus infectie specifiek worden gemaakt voor verschillende typen cellen. Omdat hierbij twee componenten, virus en antilichaam, nodig zijn is dit voor klinische

toepassing niet ideaal. Daarom worden er nu virussen geconstrueerd die zelf een veranderd/verbeterd infectieprofiel vertonen. Zo zal een virus worden geconstrueerd dat een tweede receptorherkennend domein tot expressie brengt. Dit zogenaamde mozaïsche virus kan op deze manier een breder scala van celtypen efficiënt infecteren. Vervolgens kan een dergelijk virus specifiekere worden gemaakt door het incorporeren van ziekte-specifieke “targeting” eenheden. Een ander onderzoek richt zich op het construeren van virussen die zelf retargeting eenheden, zoals bispecifieke antilichamen, tot expressie brengen. Deze binden aan het virus wat hierdoor een ziektespecifieke receptor herkent voor infectie.

Een tweede lijn van onderzoek is Transcriptionele specificiteit. Specificiteit kan niet alleen worden ingebracht door de buitenkant van de drager, zoals het adenovirus, te veranderen. Ook kan de controle van de expressie van het gen specifiek worden gemaakt. Hiervoor kan een promotor worden gebruikt die alleen in een bepaald celtype actief is. Hiermee kunnen we het gen aan- en uitzetten. Alleen in de cellen met een actieve promotor zal het genproduct worden gemaakt. Zo is er bijvoorbeeld een adenovirus gemaakt met een promotor die alleen in prostaat cellen, en dus ook prostaatkankercellen actief is. Als hierdoor een toxisch genproduct tot expressie wordt gebracht worden alleen cellen van de prostaat en de prostaatkankercellen gedood. Ook is het mogelijk om het adenovirus door een weefselpecifieke promotor selectief in een bepaald weefsel te laten vermenigvuldigen. Dit worden conditioneel replicerende virussen genoemd. Hierdoor gaan de cellen dood. Ons onderzoek richt zich onder meer op de toepassing van een promotor, die in vele typen kanker (darm, long, borst) actief is.

De laatste onderzoekslijn die ik wil toelichten is Transgen specificiteit. Naast selectieve binding van de vector of selectieve expressie van het gen voor het verbeteren van de specificiteit van de gentherapie is het ook mogelijk om het genproduct, een eiwit, specifiek naar bepaalde cellen te sturen. Door het eiwit te laten uitscheiden wordt een betere diffusie door het weefsel verkregen. Om te voorkomen dat het eiwit in de bloedbaan komt en zich zo door het lichaam verspreidt kan een antilichaam of andere ligand met specificiteit voor doelcellen aan het genproduct worden gekoppeld. Wanneer dit koppelen gebeurt op DNA niveau dan wordt een zogenaamd fusie-eiwit tot expressie gebracht. Zo hebben we een fusie-eiwit gemaakt van een enzym, dat een inactieve vorm van een antikanker middel kan activeren tot een toxische drug, en een ligand dat specifiek is voor kanker cellen. Productie van dit fusie-eiwit in tumorcellen leidt tot specifieke activatie van het antikanker middel in tumoren, waardoor bijwerkingen van de behandeling worden verminderd en de effectiviteit kan worden verbeterd.

Gentherapie wordt nu nog niet breed toegepast. De eerste positieve klinische resultaten geven aan dat voor een aantal ziekten gentherapie een rol kan spelen bij de behandeling. Door gebruik te maken van vectoren voor genoverdracht met een verbeterde specificiteit zal de effectiviteit van gentherapie toenemen en zal deze nieuwe behandelingswijze breder toepasbaar worden.

Maatschappij

Harry Mulish, mijn favoriete schrijver, beschrijft in zijn boek “De procedure’ een microbioloog die op het spoor lijkt te zijn van de volmaakte schepping.

Er is op dit moment een maatschappelijke discussie gaande over genetische manipulatie. Voor een deel gaat het debat over de toelaatbaarheid van ingrijpen in de schepping. Als we ons voor dit moment beperken tot het ingrijpen in de genen van mensen, dan ben ik van mening dat dit toelaatbaar moet zijn als het gaat om de genezing van zieke mensen. Belangrijk hierbij is dat de genterapie die tot op heden toegepast wordt veelal van tijdelijke aard is: de mogelijke veranderingen die worden aangebracht worden niet aan het nageslacht doorgegeven. Het is denkbaar dat in de nabije toekomst dit wel het geval zal zijn en voor zover het gaat om aangeboren ziekten die zo kunnen worden voorkomen ben ik hier voorstander van. We weten echter op dit moment nog onvoldoende over de gevolgen van dit soort therapieën om dit nu al toe te passen. Verder zal er een discussie moeten komen over welke ziekten op deze wijze behandeld mogen worden. Is kaalheid een ziekte die genetisch behandeld mag worden? Zolang het gaat om de behandeling van een individuele patiënt wellicht wel. Moeilijker wordt het als genterapie wordt gebruikt als doping om de prestaties van sporters te verbeteren. Maar of deze behandeling wezenlijk verschilt van de nu toegepaste doping in de vorm van bijvoorbeeld Epo betwijfel ik. Zoals met zoveel onderzoek kunnen de vorderingen ten goede en ten kwade worden gebruikt. Belangrijk is dat het onderzoek ten behoeve van het gebruik van genen voor de behandeling van ziekten niet lijdt onder de discussie die ontstaat door mogelijke ongewenste toepassingen.

Financiering

Maar voor het zover is, moet er meer onderzoek gedaan worden. Niet alleen binnen de muren van de universiteit, maar ook door het bedrijfsleven. Het beperkt beschikbaar stellen van middelen door de overheid aan academische onderzoekers heeft er toe geleid dat wetenschappers steeds meer hun toevlucht moeten nemen tot onderzoek dat gefinancierd wordt door de farmaceutische industrie. Ter illustratie: Een gemiddeld onderzoeksproject kost meer dan 10.000 Euro per jaar per persoon aan gebruiksartikelen, zoals reageerbuizen, chemicalien en kweekbakjes. Als u bedenkt dat het totale budget van mijn groep, die op dit moment bestaat uit zo'n 15 personen, van de universiteit een bedrag krijgt toebedeeld van slechts 12000 Euro, dan begrijpt u dat er of mensen zitten te duimendraaien of veel geld van derden bij moet.

Voor een deel komt dit extra geld van de overheid, die projectmatig subsidies verleent, van de zogenaamde collectebusfondsen zoals de kankerbestrijding, hartstichting etc. maar ook voor een steeds belangrijker deel vanuit de (farmaceutische) industrie. En hier doet zich een spanningsveld voor: moeten wij onderzoek doen, omdat we er geld mee kunnen verdienen of moeten wij ons slechts laten leiden door onze eigen vraagstellingen? Natuurlijk mag de expertise opgebouwd in een universitaire onderzoeksgroep gebruikt worden voor de commerciële ontwikkeling van bijvoorbeeld geneesmiddelen. De overheid heeft voor dit soort samenwerking specifieke programma's ontwikkeld. Maar meer en meer worden onderzoekers gedwongen om hun vindingen te patenteren om een interessante gesprekspartner te zijn voor bedrijven die anders geen investering willen doen in het

onderzoek. Hierdoor dreigt een grote afhankelijkheid van de academische onderzoeksgroepen van dit gesponsorde onderzoek.

In een recente notitie van het college van bestuur van deze universiteit lijkt het er op dat zij zich hiertegen niet willen verzetten: ik citeer 'Het feit dat kenniscommercialisatie inkomsten oplevert, betekent ook dat externe partijen sturing uitoefenen. Sturing in de zin van mede bepalen van de onderzoeksagenda of anderszins door verplichtingen op te leggen die van invloed zijn op het onderzoek. Tegelijkertijd zijn de inkomsten die gegenereerd worden van wezenlijk belang voor de totale financiering van onderzoek van de universiteit. Men kan niet zonder' Einde citaat. Beter zou het zijn als de overheid haar onderzoeksbudget zou verhogen en er meer geld direct beschikbaar komt zodat dit spanningsveld kan worden beperkt. Helaas lijkt het nieuw aangetreden kabinet Balkenende hier niet in te zullen voorzien. Ik ben blij dat de nieuwe rector van deze universiteit, hooggeleerde Zwarts, mijn zorg op dit terrein deelt maar betwijfel of hij bij machte is hierin verandering te brengen.

In haar toespraak van 23 mei 2001 ter gelegenheid van de opening van een Genterapie bijeenkomst kondigde toenmalig minister van gezondheid en sport, Mw. Borst, aan dat er een nieuw subsidieprogramma zou worden gestart voor toegepast genterapeutisch onderzoek. Tot op heden heeft dit echter nog niet geresulteerd in een concreet programma waarbij subsidieaanvragen kunnen worden ingediend. Dit terwijl de te verdelen onderzoeksgelden die voorheen beschikbaar werden gesteld door de overheid drastisch zijn beperkt door het reserveren van deze gelden voor fundamenteel genomics onderzoek.

Genomics

Genomics is de tak van wetenschap die zich bezighoudt met het bestuderen van erfelijke informatie op genoomniveau, dat is het onderling vergelijken van de genen van diverse soorten en het daaruit afleiden van de functies van de deze genen. Wereldwijd en op nationaal niveau wordt er veel geïnvesteerd in genomics. Deze technologie zal tot nieuwe inzichten in ziekten leiden. Het is alleen jammer dat er tot op heden geen geld beschikbaar wordt gesteld om vanuit deze kennis nieuwe geneesmiddelen te ontwikkelen. Ook in Groningen is op dit moment grote interesse en activiteit in genomics. De faculteit Wiskunde en Natuurwetenschappen, de Medische Faculteit en het Academisch Ziekenhuis Groningen hebben gezamenlijk het Genomics Centre Groningen opgericht om de kennis te bundelen en activiteiten te coördineren. Tot nu toe lijken de activiteiten zich vooral te richten op niet medische toepassingen. Wil dit centrum een echt Gronings centrum zijn, dan zal ook hier het meer toegepaste, genterapeutisch onderzoek een plaats moeten krijgen.

De term pharmacogenomics is afgeleid van farmacologie en genomics en wordt gebruikt om de relatie tussen het effect van een bepaald medicijn en de individuele patiënt te beschrijven. Door de genetische make-up van een individuele patiënt te bepalen zijn we nu al in staat te voorspellen of een bepaald medicijn in deze patiënt al dan niet effectief, of wellicht toxisch zal zijn. Op middellange of lange termijn worden voor veel ziekten nieuwe geneesmiddelen gebaseerd op genetische informatie verwacht. Het is daarom noodzakelijk om de geneesmiddel onderzoekers en verstrekkers van later voor te bereiden op deze nieuwe situatie. In het onderwijs aan farmaceuten, maar ook

bijvoorbeeld medisch biologen en artsen, zal aandacht moeten worden besteed aan de verschillende aspecten van farmacogenetica en farmacogenomics, en aan de nieuwe manier van geneesmiddelen onderzoek die zijn intrede heeft gedaan bij de farmaceutische industrie. Kennis van genomics is hierbij onontbeerlijk.

Onderwijs

Deze kennis moet worden overgedragen en hiervoor zijn docenten nodig. Docenten die zelf door hun eigen onderzoek goed op de hoogte zijn van de nieuwe ontwikkelingen op hun vakgebied. Een groeiend aantal studenten dat door steeds minder mensen moet worden opgeleid leidt tot een toenemende werkdruk. Dat bij farmacie een zelfde aantal studenten wordt opgeleid door een staf die half zo groot is als die van de biologie is hierbij slechts een illustratie. Als er geen verlichting komt in de onderwijslast zullen docenten gedwongen worden om te kiezen tussen onderwijs of onderzoek. Het gevolg hiervan zal zijn dat beide, onderwijs en onderzoek hier onder zullen lijden.

Sinds kort heeft het Angelsaksische model van bachelor en master opleiding zijn intrede gedaan in deze universiteit. Dit heeft geleid tot een nieuwe definiëring van een aantal bestaande opleidingen en een aantal echt nieuwe richtingen. Een verdere integratie van het onderwijs, zoals dat nu is verwezenlijkt in de nieuwe richting levenswetenschappen met een opleiding medisch farmaceutische wetenschappen is hiervoor een uitstekende start. De mogelijkheden die de onderzoeksschool GUIDE, Groningen University Institute for Drug Exploration, hiervoor al bood ten aanzien van de opleiding van promovendi kunnen beter worden benut. Een verdere integratie van het onderwijs, niet alleen in de mastersfase,

maar ook in de bachelorsfase, van de faculteit geneeskunde en faculteit wiskunde en natuurwetenschappen zou ik dan ook zeer toejuichen.

Resumerend,

gentherapie heeft in patiënten de eerste positieve resultaten geboekt, niet alleen bij SCID, een afweerstoornis maar ook bij bloederziekte, hartfalen en kanker. Veelbelovende preklinische studies zijn gaande voor de behandeling van suikerziekte, aangeboren blindheid, de ziekte van Parkinson, Sickle cell ziekte, onvruchtbaarheid, en infectie ziektes zoals: AIDS of Ebola. Daarnaast zijn vele nieuwe geneesmiddelen in ontwikkeling die direct aangrijpen op het niveau van het vertalen van de DNA code in een eiwit, waarvan de behandeling van Cytomegalovirus-infectie met oligonucleotiden slechts een voorbeeld is.

De kennis opgedaan in het Human Genome project samen met het voortschrijden van de techniek zullen leiden tot nieuwe mogelijkheden om in te grijpen in de activiteit van genen.

Voor de toepassing van deze nieuwe geneesmiddelen zijn cel-of weefsel-specifieke gentherapie vectoren die de geneesmiddelen op de plaats van bestemming kunnen afleveren onontbeerlijk. Omdat zelfs met de beste vectoren geen volledige genoverdracht te verwachten is, zal verder onderzoek zich ondermeer moeten richten op de specifieke verspreiding van het genproduct.

Op middellange termijn zullen de problemen van selectieve afgifte en werking van deze nieuwe geneesmiddelen worden opgelost. De nieuw opgeleide farmaceuten, medisch biologen en artsen zullen mede door hun gedegen kennis van de moleculaire biologie en biochemie in staat moeten zijn deze nieuwe geneesmiddelen verder te ontwikkelen en toe te passen.

Dankwoord

Deze rede wil ik besluiten met een dankwoord.

Allereerst wil ik het College van Bestuur en het Bestuur van de Faculteit der Wiskunde en Natuurwetenschappen danken voor het in mij gestelde vertrouwen, blijkend uit mijn benoeming. Ook hun inzet bij het tot stand komen van een goede infrastructuur waardeer ik zeer.

Collega's, hoogleraren en medewerkers van het Universitair Centrum voor Farmacie: bij binnenkomst in het gebouw voor Medische wetenschappen, tandheelkunde en farmacie, is het eerste woord op de letterkrant nog altijd: 'welkom'. Ik heb mij vanaf het begin welkom gevoeld in uw midden. Een groter compliment kan ik u niet maken.

Verder bedank ik mijn collega's in de verschillende andere disciplines van de RUG in het bijzonder bij de faculteit medische wetenschappen en het AZG nu academisch medisch centrum Groningen geheten voor de prettige contacten en kijk uit naar verdere samenwerkingen.

Mijn promotoren, hooggeleerden Den Otter, en Ruitenberg, jullie hebben mij op het spoor gezet van het wetenschappelijk onderzoek. Met name in het laboratorium van het Nederlands Kankerinstituut onder leiding van Jo Hilgers en John Hilkens was de stimulerende sfeer bepalend om door te gaan in het onderzoek.

Hooggeleerde Pinedo, beste Bob, bedankt voor het vertrouwen en de middelen die je beschikbaar stelde voor het onderzoek. Je was een goed klankbord en bent een groot inspirator.

Zeer geleerde Dr Boven, beste Epie, Meer dan 10 jaar hebben we samen in het onderzoek doorgebracht. Op verschillende locaties in de medische faculteit van de VU verschoof het accent van proefdieren steeds meer naar de biochemie en moleculaire biologie. Bedankt voor

de vele inhoudelijke gesprekken over proefopzet en relevantie. Maar ook voor de opbouwende kritiek bij het schrijven van de vele gezamenlijke publicaties. Jij zorgde voor de juiste puntjes op de i.

Zeer geleerde Dr. Gerritsen, beste Winald. Jij stond samen met mij, zeer geleerde Dr Victor van Beusechem en Ida Van der Meulen aan de wieg van de nu zo succesvolle genterapie groep in Amsterdam. Deze combinatie was in veel opzichten complementair, het leek als vanzelfsprekend. Het was daarom ook zo moeilijk om toch te kiezen voor Groningen. Met mijn vertrek leek het enzym prodrug onderzoek van de AIO's Michelle de Graaf en Dinja Oosterhoff een moeilijke tijd tegemoet te gaan. Mede door hun inzet en de oplossing die gevonden is voor de dagelijkse begeleiding is dit onderzoek nu zo succesvol. Met veel plezier kijk ik uit naar de maandelijkse reis naar Amsterdam voor de werkbesprekingen. Ik hoop dat toekomstige samenwerking even prettig en succesvol verlopen als de vroegere.

Beste ex-collega's van het VU medisch centrum en de Vrije Universiteit: Jullie hebben gezorgd voor een uitstekend klimaat om onderzoek te doen in een prettige sfeer. Ik kan jullie hier niet allemaal persoonlijk bedanken, voor de vele stimulerende discussies en het enthousiasme voor het onderzoek. Maar ook voor de sociale activiteiten, waaronder het onvergetelijke squash toernooi. Het was een goede tijd met bijzondere collega's waar ik nog vaak aan terug denk.

Bij mijn promotie kreeg ik van mijn paranimfen Marjolijn Ligtenberg en Frank van Onna een bijzonder geschenk: het boek 'Onder Professoren' van W.F. Hermans. Dit boek gaat over het leven van een hoogleraar aan een universiteit in het Noorden van dit land. Voor in het boek schreven jullie 'voor een dag onder professoren' Wat een vooruitziende blik. Wie had toen kunnen bedenken dat ik nu dagelijks onder professoren in het Noorden verkeer? Er lijkt sinds het verschijnen van

dit boek, alweer 25 jaar geleden, niet veel veranderd te zijn. De hoogleraar in dit boek verzucht 'Het enige wat ik wil is mijn eigen kamer, een eigen budget en geen gedonder aan mijn kop over vergaderingen, dat is alles.' Hoe herkenbaar zal dit zijn voor de huidige generatie hoogleraren aan deze universiteit!

Mijn groep in Groningen:

Zeergeleerde Dr Rots, beste Marianne en Gera Kamps, jullie zijn onmisbaar voor de TGM en ik heb grote waardering voor jullie enthousiasme en wilskracht om deze groep vanuit het niets samen met mij op te bouwen. Ik hoop dat we ook in de toekomst goed zullen blijven samenwerken.

Post docs, Promovendi, en studenten van TGM, jullie vormen samen met de vaste staf de kern van onze basiseenheid en zorgen door jullie inzet voor een belangrijk deel van de resultaten in ons onderzoek. Bovendien bepalen jullie voor een groot deel de prettige werksfeer in de groep. Hartelijk dank hiervoor.

Het besturen van zo'n actieve groep kan niet zonder een gedegen secretariële ondersteuning. Graag wil ik de secretariaat medewerkers van het eerste uur bedanken voor hun fantastische hulp. Zonder jullie was ik als een blinde zonder stok. Maar vooral ook wil ik Ingrid van de Strate bedanken voor haar grote inzet. Jouw organisatie talent is uitzonderlijk.

Vrienden, vriendinnen, kennissen en familieleden, we zien elkaar onregelmatig. Vooral na onze verhuizing naar Zuidlaren lijkt de afstand soms moeilijk te overbruggen. Het is fijn om op een dag als vandaag een groot aantal dierbaren om je heen te zien, zowel van alweer zo heel lang geleden alsook van wat recentere datum.

Mijn schoonouders, wil ik bedanken voor hun betrokkenheid en belangstelling. Het is jammer dat Maarten er vandaag niet bij kan zijn. Mijn ouders, bedank ik voor de stimulerende omgeving en interesse in mijn werk.

Lieve Martine, bedankt voor je liefde en steun, ook als dat betekende te verhuizen naar Boston in de Verenigde Staten of naar het Noorden van dit land. Colette, Marjolijn en Emiel, jullie begrepen niet waarom ik voor een simpele werkkamer in deze universiteit wilde verhuizen. Misschien dat het nu een klein beetje duidelijker is. Jullie zijn het levende bewijs van optimale genoverdracht. En, is de pubertijd niet een veel mooier voorbeeld van genregulatie dan de metamorfose van een vlinder?

Als u nu nogmaals om u heen kijkt, naar de personen naast u, dan hoop ik dat het u door mijn betoog nu duidelijk is dat ondermeer de uiterlijke kenmerken van uw buurman of buurvrouw bepaald worden door het al dan niet actief zijn van de diverse genen. Ik spreek de wens uit dat mede door het onderzoek in mijn groep nieuwe geneesmiddelen worden ontwikkeld die ingrijpen op de niet direct zichtbare genen die verantwoordelijk zijn voor diverse ziekten, waardoor deze ziekten voorkomen of behandeld kunnen worden.

Zeer gewaardeerde toehoorders, ik dank u hartelijk voor uw komst en voor uw aandacht voor deze rede.

Ik heb gezegd.