



Universiteit  
Leiden

The Netherlands

## **Het Immuunsysteem: een tweesnijdend zwaard dat sturing behoeft**

Visser, K.E. de

### **Citation**

Visser, K. E. de. (2019). *Het Immuunsysteem: een tweesnijdend zwaard dat sturing behoeft*. Leiden: Universiteit Leiden. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/3458865>

Version: Publisher's Version

License: [Leiden University Non-exclusive license](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/3458865>

**Note:** To cite this publication please use the final published version (if applicable).

Prof. Dr. Karin E. de Visser

# Het immuunsysteem: een tweesnijdend zwaard dat sturing behoeft



Universiteit  
Leiden

Bij ons leer je de wereld kennen

# Het immuunsysteem: een tweesnijdend zwaard dat sturing behoeft

Oratie uitgesproken door

**Prof. Dr. Karin E. de Visser**

bij de aanvaarding van het ambt van bijzonder hoogleraar

Experimentele Immunobiologie van Kanker,

in het bijzonder van het tumor micromilieu

aan de Universiteit Leiden

op vrijdag 15 november 2019



**Universiteit  
Leiden**



*Mijnheer de Rector Magnificus, Leden van de Raad van Bestuur van de Stichting het Nederlands Kanker Instituut, Leden van de Raad van Bestuur van het LUMC, Leden van het Curatorium van deze bijzondere Leerstoel, zeer gewaardeerde toehoorders,*

## **Tweesnijdend zwaard**

Het zal u niet zijn ontgaan dat het bijzondere tijden zijn voor mijn vakgebied, de tumor immunologie. Vele tientallen jaren van wetenschappelijk onderzoek hebben geleid tot de recente doorbraak van een heel nieuwe vorm van kankerbehandeling, de immuuntherapie. Bij deze therapie wordt het afweersysteem van kankerpatiënten zodanig gestimuleerd dat het tumoren gaat bestrijden<sup>1</sup>. Met immuuntherapie worden regelmatig spectaculaire resultaten verkregen bij patiënten met melanoom en longkanker. Dat geeft hoop voor andere vormen van kanker. Maar waarom vergelijk ik dan het afweersysteem in de titel van mijn oratie met een tweesnijdend zwaard? Kan het afweersysteem naast een positieve, ook een negatieve rol spelen? Jazeker! Geachte aanwezigen, de komende 45 minuten ga ik voor u de dubbele rol van het afweersysteem in kanker schetsen. Naast de mogelijkheid om het afweersysteem in te zetten in de strijd tegen kanker, heeft het afweersysteem ook een schaduwzijde. Tumoren zijn namelijk in staat om afweercellen te kapen, waardoor deze afweercellen de kankercellen zelfs kunnen helpen bij hun groei en uitzaaiing. Door juiste sturing van het afweersysteem hebben we een heel effectief wapen tegen kanker in handen. Idealiter behelst deze sturing enerzijds stimulatie van de afweercellen die kankercellen kunnen doden, zoals momenteel met immuuntherapie wordt gedaan, en anderzijds remming of bijsturing van de afweercellen die gekaapt zijn door kankercellen. Om dat optimaal te kunnen doen is meer kennis nodig. Ik wil u graag een inkijkje geven in hoe wetenschappelijk onderzoek noodzakelijk is om in de nabije toekomst nog meer kankerpatiënten te kunnen genezen door het afweersysteem in te zetten tegen kanker. Wat zijn de uitdagingen waar wij nu voor staan, en hoe kan ik, samen met

mijn onderzoeksgroep en collega's, en middels mijn bijzondere leerstoel hier in Leiden, een bijdrage leveren aan verdere vooruitgang van de tumor immunologie?

## **Sleutelvragen**

Mijn leerstoel betreft de Experimentele Immunobiologie van Kanker, in het bijzonder van het tumor micromilieu, dat zich, zoals de naam al zegt, bevindt op het raakvlak van de immunologie en de tumor biologie.

Mijn leeropdracht draait om twee sleutelvragen:

- 1) **Hoe is kanker ons afweersysteem te slim af?**
- 2) **Hoe kunnen we ons afweersysteem maximaal inzetten in de strijd tegen kanker?**

Als we begrijpen hoe kanker het afweersysteem te slim af is, kunnen we wellicht aanknopingspunten ontdekken die ons in staat stellen om op dit proces in te grijpen, zodat het afweersysteem de kans krijgt om kanker te slim af te zijn. Dit is een pittig vraagstuk, dat ik met mijn onderzoeksteam onmogelijk alleen op kan lossen. Gelukkig wordt wereldwijd door meer laboratoria aan dit vraagstuk gewerkt. Om een nuttige bijdrage te kunnen leveren zonder dat we hetzelfde werk aan het doen zijn, is het belangrijk om je als wetenschapper te specialiseren. Zo heeft mijn onderzoeksgroep zich gespecialiseerd in één tumor type, namelijk borstkanker, waar één op de zeven vrouwen mee te maken krijgt<sup>2</sup>. De overlevingskansen voor vrouwen met vroege stadia van borstkanker zijn de afgelopen decennia gelukkig aanzienlijk gestegen. Helaas geldt dat niet voor patiënten waarbij de ziekte zich door het lichaam heeft verspreid naar bijvoorbeeld de longen of de lever. Dit gebeurt bij ongeveer 25% van de vrouwen met borstkanker. In dat stadium is de ziekte soms nog wel tijdelijk af te remmen, maar in de regel niet meer te genezen. Daarom richten wij ons onderzoek met name op dit ongeneeslijke aspect van borstkanker. Ik heb zelf van dichtbij

bij mijn moeder de impact gezien van uitgezaaide borstkanker. Dat geeft mij persoonlijk een extra motivatie om bij te dragen aan een toekomst waarin er wel mogelijkheden tot genezing zijn voor borstkankerpatiënten met uitzaaiingen.

### **Afweersysteem en kanker: goed of slecht? Een historische terugblik**

De wetenschap in Leiden heeft een rijke traditie. We zijn hier in het prachtige Academiegebouw, dat zo'n 440 jaar geleden in bezit kwam van de Universiteit, en daarmee het oudste gebouw van de oudste universiteit van Nederland is. Het is heel indrukwekkend om te realiseren dat Herman Boerhaave, beroemd arts en wetenschapper, hier omstreeks 1700 rondliep, en dat Albert Einstein hier in deze zelfde zaal in 1920 zijn oratie als gasthoogleraar heeft gehouden.

4 Ook de associatie tussen het afweersysteem en kanker heeft een lange geschiedenis. Reeds halverwege de 19<sup>e</sup> eeuw waren er aanwijzingen voor een dubbele rol van het afweersysteem in kanker. Zo was er Rudolf Virchow, een beroemde Duitse arts, geboren in 1821. Hij was de eerste om een verband te leggen tussen tumorgroei en ontstekingen, nadat hij veel afweercellen in tumorweefsels aantrof. Hij speculeerde dat tumoren er baat bij hebben om ontstekingsreacties te veroorzaken<sup>3</sup>. Pas tegen het einde van de 20<sup>e</sup> eeuw werd zijn theorie serieus genomen en uiteindelijk zelfs bewezen.

Een tijdgenoot van Virchow was Paul Ehrlich, een Duitse geleerde, chemicus en arts, geboren in 1854. Hij was de eerste wetenschapper die voorspelde dat onze afweer wellicht niet alleen virussen en bacteriën bestrijdt, maar ook kankercellen<sup>4</sup> en legde daarmee de basis voor de huidige tumor immunologie. Tegelijkertijd was er in New York al een chirurg, William Coley, aan het experimenteren met de eerste vorm van immuuntherapie. Op nogal onconventionele wijze infecteerde Coley kankerpatiënten moedwillig met bacteriën om zo een afweerreactie op te wekken. Een aantal kankerpatiënten heeft hij daarmee succesvol kunnen behandelen<sup>5</sup>.

Dus terwijl Ehrlich en Coley het immuunsysteem zagen als een wapen dat ingezet kan worden tegen kanker, beschouwde Virchow het immuunsysteem als een veroorzaker van kanker. Wie van hen had het bij het rechte eind? Ik kan u alvast verklappen dat deze geleerden hun tijd ver vooruit waren, en dat beide theorieën, hoewel schijnbaar tegenstrijdig, nu correct blijken te zijn.

Mijn intrede in de wereld van de tumor immunologie was een toevalstreffer. Tijdens mijn studie biomedische wetenschappen, hier in Leiden, stuitte ik in een van de boekwinkels waar ik dagelijks op weg naar college langs fietste op een boek met de titel '*Levenswerk: Een medisch specialist beschrijft zijn wetenschappelijke speurtocht naar de ontrafeling van de mysteries van kanker*'<sup>6</sup>. Het is dankzij dit boek dat ik hier voor u sta. De schrijver is de Amerikaanse arts en wetenschapper Steven Rosenberg, een wereldwijd gerespecteerd pionier op het gebied van de tumor immuuntherapie. Op zeer inspirerende wijze beschrijft hij zijn pogingen om uitbehandelde kankerpatiënten te behandelen met hun eigen afweercellen. Soms resulteerde dat in een spectaculaire verdwijning van de tumoren. Dit boek was mijn eerste kennismaking met het idee dat het afweersysteem ingezet kan worden in de strijd tegen kanker. Ik realiseerde mij dat dit vakgebied mijn toekomst was en ik zat daarvoor in Leiden op de best mogelijke plek. Sinds jaar en dag is het LUMC één van de koplopers op het gebied van de tumor immunologie. Hier in Leiden is de basis gelegd voor mijn wetenschappelijke carrière in de tumor immunologie, en ik ben heel dankbaar dat ik via deze leerstoel in Leiden weer terug ben op deze basis, en daarmee kan bijdragen aan een verdere vooruitgang van dit vakgebied. Ik wil ook de aanwezige studenten hier adviseren om nu al, tijdens deze fase waarin jullie de basis leggen voor jullie toekomstige carrière, op zoek te gaan naar wat je fascineert. Het hebben van een persoonlijke drijfveer maakt je studie en toekomstige werk een stuk lichter. Het kan zomaar op je pad komen tijdens een inspirerend college, tijdens een stage of misschien wel in een boekwinkel.

## Eendracht maakt macht

Om een aantal basisprincipes van het afweersysteem uit te leggen, wil ik het functioneren van het afweersysteem vergelijken met dat van een leger, en de individuele afweercellen met de strijders van dit leger. Dit fictieve leger is gericht op het aanvallen van ongewenste indringers. Een belangrijke sleutel tot succes van dit leger is de grote diversiteit aan strijders, ieder met een eigen specialisme. Zo zijn er wachters die op de uitkijk staan om indringers te detecteren en deze aan de collega-strijders te rapporteren. Er zijn strijders die zich binnen luttele seconden in de strijd stortten en vliegensvlug de aanvallers de kop in proberen te drukken, en er zijn strijders die op meer geraffineerde wijze indringers onschadelijk maken. Samenwerking tussen de strijders is heel belangrijk. Een andere sleutel tot succes van dit leger is de grote diversiteit aan wapens en gevechtstechnieken. Sommige strijders voeren een-op-een gevechten, waarbij gaten geboord worden in de tegenstander, of waarbij de strijder als een soort Pacman de tegenstander in z'n geheel opslokt, terwijl anderen gebruik maken van langeafstand wapens. Dit alles wordt mogelijk gemaakt door een sterk communicatiesysteem. De strijders worden alleen toegelaten tot het leger na het succesvol doorlopen van een strenge selectieprocedure. Strijders die niet goed in staat zijn om onderscheid te maken tussen indringers en onderdelen van het eigen land, en dus potentieel schade zouden kunnen berokkenen aan het eigen systeem komen niet door de selectie heen.

Ieder van ons is uitgerust met een dergelijk geavanceerd leger. Dankzij dit afweersysteem kunt u hier aanwezig zijn, terwijl u in deze ruimte continu omringd wordt door allerhande ziekteverwekkers die ofwel op uw stoel waren achtergelaten door eerdere bezoekers, ofwel door uw buurvrouw of buurman worden verspreid. Heel af en toe gaat het echter mis met ons afweersysteem. Het kan zich soms tegen het eigen lichaam keren en dan spreken we van een auto-immuunziekte. Voorbeelden hiervan zijn reuma, psoriasis

en Type I diabetes. Maar hoe zit dit eigenlijk bij kanker? Hoe reageert ons afweersysteem als de indringer geen infectieuze ziekteverwekker is, maar een kwaadaardige tumor?

## Te slim af

Kanker ontstaat uit onze eigen lichaamscellen. Zo ontstaat borstkanker doordat een gezonde cel van de borstklier door een opeenstapeling van beschadigingen in het DNA, die mutaties genoemd worden, zich ontwikkelt tot een ontaarde kankercel die ongeremd gaat groeien. Door hun veranderde DNA onderscheiden kankercellen zich van gezonde cellen. In principe zou ons afweersysteem deze kankercellen moeten kunnen herkennen als 'vreemd', en overgaan tot vernietiging. Hoe komt het dan dat ons afweersysteem faalt om ons te beschermen tegen kanker? Ten slotte ontwikkelt 1 op de 3 mensen kanker, dus we mogen wel spreken van falen. Toch? Of niet? Worden wij wel degelijk beschermd door het afweersysteem tegen kanker? Deze vraag houdt wetenschappers al decennialang bezig, en de meningen hierover zijn verdeeld<sup>7-9</sup>. Zo is er veel onderzoek gedaan naar het ontstaan van kanker bij patiënten met een slecht werkend afweersysteem, zoals patiënten geïnfecteerd met het HIV virus, of orgaantransplantatie patiënten. Deze patiënten met een verminderde immuunfunctie ontwikkelen inderdaad vaker kanker<sup>10,11</sup>. Door onderzoekers wordt deze verhoogde kans op kanker vaak als argument gebruikt om te stellen dat ons afweersysteem een belangrijke functie heeft in het beschermen tegen kanker. Mijns inziens is dit een te optimistische kijk op de beschermende rol van ons afweersysteem tegen kanker, en moet hier enige nuance in aangebracht worden. Kijkend naar de type tumoren die patiënten met een verminderde afweer ontwikkelen, dan blijkt dat zij vooral meer tumoren krijgen die veroorzaakt worden door virussen<sup>10,11</sup>. Een voorbeeld hiervan is het normaal gesproken zeldzame Kaposi sarcoom dat veroorzaakt wordt door een herpesvirus. Dit is ook vrij eenvoudig te verklaren: deze patiënten kunnen zichzelf niet meer goed beschermen tegen virusinfecties, en daardoor

krijgen deze virussen makkelijker de kans om kanker te veroorzaken. Maar de meeste veelvoorkomende kankersoorten, zoals borstkanker, worden niet door virussen veroorzaakt, en komen dan ook niet vaker voor bij patiënten met een verminderde immuunfunctie<sup>9,12</sup>. Dus mogen we concluderen dat het afweersysteem faalt om ons te beschermen tegen de meest gangbare tumor types. Dit wordt bevestigd door onderzoek in muismodellen voor kanker. Zo heeft mijn team ontdekt dat het remmen van de zogenaamde strijders van het afweersysteem, de T-cellen, geen invloed heeft op borstkankerontwikkeling bij muizen<sup>13,14</sup>. Dit roept twee vragen op: hoe omzeilt een tumor het afweersysteem, en kunnen we misschien het afweersysteem een handje helpen?

Om met het tweede punt te beginnen: Gelukkig kan sinds kort, door juiste sturing het afweersysteem van sommige kankerpatiënten voldoende geactiveerd worden met immuuntherapie waardoor het afweersysteem wel de tumor gaat bestrijden. Ik kan zeggen dat er onder tumor immunologen en oncologen sprake is van een zekere mate van euforie. Na vele jaren waarin soms wel werd gezegd dat tumor immunologen aan een droom werkten die nooit zou uitkomen, is het tij gekeerd. Dankzij de vastberadenheid en inzet van vele onderzoekers, ook binnen het Nederlands Kanker Instituut – Antoni van Leeuwenhoek (NKI-AVL) en het LUMC, werd er voldoende wetenschappelijk bewijs geleverd om de stap naar de patiënt te maken. De huidige vorm van immuuntherapie houdt in dat patiënten behandeld worden met antistoffen die in staat zijn T-cellen, de krachtige killer strijders van ons afweersysteem, te stimuleren, waardoor deze T-cellen in sommige patiënten de kanker te lijf gaan. Dit werkt met name goed bij patiënten met melanoom en longkanker. Dit zijn tumoren die relatief veel DNA-mutaties hebben, door UV licht in geval van melanoom, of door sigarettenrook in geval van longkanker, waardoor het afweersysteem deze kankercellen relatief makkelijk kan herkennen.

Helaas zijn de resultaten bij andere tumorsoorten, inclusief borstkanker, nog niet zo spectaculair. Wij staan voor de uitdaging om immuuntherapie bij meer patiënten succesvol te kunnen inzetten. Mogelijk had de Duitse geleerde Rudolf Virchow, die in 1860 speculeerde dat tumoren er baat bij hebben om veel ontstekingscellen te mobiliseren, al een belangrijk puzzelstuk in handen voor een oplossing.

### **Schaduwzijde van het immuunsysteem**

Tijdens mijn promotietraject bij professor Ada Kruisbeek op het NKI-AVL rond het jaar 2000 hadden wij nieuwe inzichten verkregen in hoe het afweersysteem goed geactiveerd kon worden<sup>15,16</sup>. Desalniettemin waren tumoren het afweersysteem vaak te slim af. Hoe beschermden de tumoren zich tegen de aanval van het afweersysteem? Ik wilde meer leren van de tumor biologie, omdat daar misschien een antwoord lag op deze vraag. Rond diezelfde tijd kwamen er steeds meer wetenschappelijke aanwijzingen dat het bij kanker niet alleen draait om DNA-mutaties, maar dat kankercellen ook afhankelijk zijn van hun omgeving om te kunnen ontwikkelen tot een tumor of uitzaaiing. De omgeving van kankercellen wordt ook wel het tumor micromilieu genoemd, en bestaat uit bloedvaten, bindweefsel, en dus ook afweercellen. Heel treffend vergeleek al in 1889 de Britse chirurg Stephen Paget het belang van de omgeving van uitzaaiende kankercellen met het zaaien van een plant<sup>17</sup>. Het ontkiemen van zaad gebeurt alleen als de omstandigheden daarvoor juist zijn. Het zaad moet in vruchtbare aarde vallen, en het heeft voldoende vocht en warmte nodig. De afhankelijkheid van kankercellen van hun omgeving zou wel eens de achilleshiel van kanker kunnen zijn. Kennis over deze mogelijke zwakke plek van kanker is vanaf het jaar 2000 in een stroomversnelling geraakt, mede doordat tumor biologen en tumor immunologen meer samen gingen werken.



Om expertise op te doen in dit veld ben ik in 2003 als postdoctoraal onderzoeker naar het lab van professor Lisa Coussens in San Francisco gegaan, waar ik dankzij een beurs van het KWF een aantal jaren onderzoek heb kunnen doen. Door mijn immunologische kennis te combineren met de expertise aldaar in de tumor biologie verkregen wij verrassende nieuwe inzichten in hoe tumoren het afweersysteem kapen. Wij leverden experimenteel bewijs dat volledig in lijn lag met wat de Duitse geleerde Rudolf Virchow destijds al voorspelde<sup>3</sup>: dat het afweersysteem ook een schaduwzijde heeft, en dat sommige afweercellen in tumoren de tumorgroei kunnen stimuleren<sup>18,19</sup>. Deze bevindingen gingen in tegen de destijds heersende gedachte dat het afweersysteem ons beschermt tegen kanker en riepen veel nieuwe vragen op. Hoe kaapt een tumor het afweersysteem, en hoe bevorderen deze gekaapte afweercellen de tumoren? En kunnen we deze kennis toepassen om nieuwe behandelingen tegen kanker te ontwikkelen? Om dit verder te kunnen uitzoeken, ben ik in 2005 teruggekomen naar het NKI-AVL waar ik binnen de inspirerende omgeving van het lab van professor Jos Jonkers de ruimte kreeg om mijn eigen onderzoekslijn op te zetten op het gebied van de interactie tussen het afweersysteem en borstkanker. Uniek aan het lab van professor Jos Jonkers is de expertise met het ontwikkelen en bestuderen van muismodellen die, net als bij de mens, bepaalde DNA-mutaties in het borstweefsel krijgen, waardoor ze spontaan borstkanker ontwikkelen. U zult zich vast afvragen: een muis met borstkanker, dat is toch niet te vergelijken met een patiënt? Maar genetisch en biologisch gezien zijn er grote overeenkomsten. En als je door de microscoop kijkt naar een tumor die in de borstklier van een muis is ontstaan, dan is er gelijkenis met tumoren in mensen. Groot voordeel van muismodellen is dat we -in tegenstelling tot patiënten- het afweersysteem kunnen remmen of stimuleren om vervolgens het effect op de tumor te bestuderen.

Een promovendus in mijn team, Chris Doornebal, is erin geslaagd om de borsttumoren van de muizen operatief te

verwijderen, net zoals dat bij patiënten vaak gebeurt. Deze muizen ontwikkelden enige tijd na de operatie uitzaaiingen in de lymfeklieren, longen en lever<sup>20</sup>. Hiermee hadden wij een uniek modelsysteem in handen waarmee wij het proces van borstkankeruitzaaiing nauwkeurig konden bestuderen. Dit muismodel heeft de basis gelegd voor verschillende ontdekkingen in mijn lab.

Zo ontdekte een talentvolle postdoc in mijn lab, Seth Coffelt, in dit muismodel dat al tijdens een vroeg stadium van de borsttumor, voordat de kankercellen zich hadden gevestigd in lymfeklieren, lever of longen, veranderingen plaatsvonden in de afweercellen in deze organen. De tumor in de borstklier veranderde dus organen op afstand. Eén type afweercel viel met name op, de neutrofiel. Uit de literatuur is al geruime tijd bekend dat kankerpatiënten die veel van deze neutrofielen in hun bloed hebben, een verhoogde kans hebben op uitzaaiingen<sup>21</sup>.

Wij ontdekten dat het remmen van neutrofielen ervoor zorgde dat de muizen minder uitzaaiingen kregen<sup>22</sup>. Voor een wetenschapper zijn dit de momenten waar je veel energie van krijgt. We hadden hiermee ontdekt dat borsttumoren dankzij de neutrofielen beter konden uitzaaien. Maar hoe zetten de tumoren de neutrofielen aan tot dit kwalijke gedrag? En hoe zorgden de neutrofielen dan voor meer uitzaaiingen? Deze vragen houden ons tot op de dag van vandaag bezig. Toen wij destijds in 2010 in onze muismodellen op neutrofielen stuitten, hield slechts een handvol labs wereldwijd zich bezig met het bestuderen van neutrofielen in kanker. Desalniettemin was er binnen andere vakgebieden, met name die zich bezighouden met auto-immuunziektes en chronische ontstekingsziektes, wel veel kennis over neutrofielen vergaard. Voor ons als tumorimmunologen was het bijzonder leerzaam om ons hierin te verdiepen. Omdat het LUMC ook sterk is in immunologisch onderzoek in de context van andere ziektes dan kanker, verwacht ik veel van samenwerking op dit vlak.

Dankzij een onderzoeksbeurs van de EU kon mijn team de schadelijke rol van neutrofielen in het uitzaaien van borstkanker verder bestuderen. Wij vonden dat de tumoren de neutrofielen zodanig beïnvloedden dat deze zich tegen hun bondgenoten in het immuunsysteem, namelijk de tumorcel-vernietigende T-cellen, keerden. We hadden dus ontdekt hoe borsttumoren het afweersysteem te slim af zijn<sup>22</sup>. Ook andere onderzoeksgroepen hebben inmiddels gevonden dat neutrofielen het uitzaaien van tumoren kunnen bevorderen in andere soorten kanker<sup>23</sup>. Dat betekende dat onze bevinding geen zeldzaam fenomeen was. Het zou wellicht interessant zijn om manieren te vinden om de neutrofielen in kankerpatiënten te neutraliseren.

Ons vervolgonderzoek gaf ook aanwijzingen hoe we mogelijk konden ingrijpen in het proces. In patiënten is het namelijk geen optie om alle neutrofielen te remmen, aangezien dat de patiënten vatbaar zou maken voor allerlei infecties. We ontdekten dat de tumoren een soort domino-effect in het immuunsysteem veroorzaakten. Signaalstoffen van de tumoren zorgden er via een reeks van tussenstappen voor dat het afweersysteem extra veel neutrofielen gaat produceren. Twee signaalstoffen genaamd IL17 en IL1b waren met name interessant, aangezien remming van deze stoffen voldoende was om de pas af te snijden van de neutrofielen, zonder deze helemaal te laten verdwijnen<sup>22</sup>. En sterker nog, er bestaan al medicijnen die IL17 en IL1b remmen. Deze medicijnen worden gebruikt tegen psoriasis, reuma en andere auto-immuunziekten<sup>24</sup>. Gebaseerd op onze bevindingen zouden deze reeds bestaande medicijnen dus mogelijk ook interessant zijn voor de behandeling van borstkankerpatiënten. Maar hoe weten we welke patiënten met borstkanker baat zouden hebben bij deze medicijnen?

### Sturing is maatwerk

Hier komen we bij een grote uitdaging waar het hele tumor immunologie veld mee worstelt, en dat is dat er een

onverklaarbare maar aanzienlijke variatie te vinden is in het afweersysteem tussen patiënten met kanker. Zo heeft mijn team in samenwerking met medisch oncoloog en onderzoeker dr. Marleen Kok gezien dat sommige vrouwen met borstkanker een vergelijkbare hoeveelheid neutrofielen in het bloed heeft als gezonde vrouwen, terwijl andere patiënten een sterke toename van neutrofielen vertoonden, hoewel deze patiënten een zelfde type en stadium borstkanker hadden. Deze variatie wordt ook gezien voor de andere immuuncellen. En zo reageert de ene patiënt heel goed op immuuntherapie, terwijl een andere, schijnbaar vergelijkbare patiënt, er helemaal geen baat bij heeft. Wij wilden dit beter begrijpen, en daarom richtten we ons, geholpen door aanwijzingen in de medische literatuur<sup>25</sup>, op de DNA-mutaties in de kankercellen. Het idee is dus dat wat er in de kankercel gebeurt, ook invloed heeft op hoe die kankercel met het afweersysteem communiceert. Dankzij onze samenwerking met professor Jos Jonkers hadden wij een unieke troef in handen om dit te bestuderen: een serie muismodellen die alle mogelijke vormen van borstkanker kregen. Onderzoeker in opleiding in mijn lab, Max Wellenstein, heeft in samenwerking met de onderzoeksgroep van professor Jos Jonkers ontdekt dat alle muizen die last hadden van een ontstekingsreactie met neutrofielen in het bloed één ding gemeen hadden: de afwezigheid van een gen genaamd p53 in hun kankercellen<sup>26</sup>.

Bijna 40% van de borstkankerpatiënten heeft een defect p53 gen in de kankercellen, dus we waren op een belangrijk gen gestuit. Dankzij jarenlang vervolgonderzoek waarbij we intensief hebben samengewerkt met vele collega-onderzoekers hebben we ontdekt hoe een defect p53 gen op afstand het afweersysteem beïnvloedt. Kankercellen die dit p53 gen missen, laten via signaalmoleculen, zogenaamde Wnt moleculen, aan hun omgeving weten dat er schade is. Via deze signaalmoleculen communiceren de kankercellen dus met afweercellen in hun omgeving, maar ook op afstand. Hierdoor kunnen deze kankercellen een ontstekingsreactie opwekken die zich door het hele lichaam verspreidt en

uiteindelijk leidt tot uitzaaiingen. Het remmen van deze signaalstoffen gaat in muismodellen met tumoren die het p53 gen missen inderdaad het kapen van de neutrofielen tegen en remt ook het uitzaaiingsproces. In muizen met intact p53 in hun tumorcellen heeft dit remmen van de signaalstoffen geen effect<sup>26</sup>. Onze bevindingen laten zien dat de mutaties in tumoren een grote impact hebben op het hele immuunsysteem én op het uitzaaigedrag van borstkanker. Dit betekent dat als we sturing willen geven aan het afweersysteem van kankerpatiënten, het essentieel is dat deze sturing toegespitst wordt op de DNA-code van tumoren van individuele borstkankerpatiënten. We hebben aanwijzingen dat p53 niet het enige gen is dat invloed heeft op het afweersysteem, en dankzij een recente VICI-onderzoekssubsidie van NWO kunnen we dit de komende jaren verder onderzoeken. Als tumor immunoloog had ik nooit verwacht dat wij ons met tumor genetica bezig zouden gaan houden. Dat is het mooie van onderzoek doen. Je komt soms op een spoor terecht dat buiten je eigen expertise valt, maar dankzij vele samenwerkingen konden we dit spoor volgen en tot nieuwe inzichten komen.

### **Zonder fundament geen toekomst**

Wetenschappelijk onderzoek is noodzakelijk om het fundament te leggen voor toekomstige nieuwe medische doorbraken. Naast intrinsieke drijfveren, nieuwsgierigheid, creativiteit en doorzettingsvermogen, is het uitvoeren van wetenschappelijk onderzoek afhankelijk van een aantal omgevingsfactoren: wetenschappelijke vrijheid met ruimte om risico te kunnen nemen, een kritische omgeving, samenwerking met wetenschappers en artsen, toegang tot geavanceerde technologieën, en voldoende financiële middelen. Het is een privilege om op het NKI-AVL te mogen werken, waar aan veel van deze criteria wordt voldaan. En middels mijn leerstoel bij het LUMC is mijn onderzoeksteam in de bevoorrechte positie dat wij ook mogen putten uit de expertise en technologieën die aanwezig zijn in Leiden. Wat de financiële

middelen betreft, zijn wij als onderzoekers afhankelijk van subsidies van organisaties zoals KWF, NWO en de EU. Hiervoor schrijven wij gedetailleerde onderzoeksplannen die een periode van zo'n vier jaar omvatten en waarvan een klein deel na een strenge selectieprocedure gefinancierd wordt. Deze financieringsstructuur van vastomlijnde langjarenplannen staat op gespannen voet met wetenschappelijke vrijheid en het uitvoeren van hoog risico en grensverleggend fundamenteel onderzoek. De meeste wetenschappelijke ontdekkingen komen namelijk vaak uit onverwachte hoek. Om dat te faciliteren is in 2017 Oncode Institute opgericht. Oncode Institute is een virtueel nationaal kankerinstituut dat door het KWF en de overheid gefinancierd wordt en waar geselecteerde kankeronderzoekers uit heel Nederland in samen komen. Uniek aan Oncode is dat onderzoekers de vrijheid wordt gegeven om te mogen pionieren, zonder dat er vastomlijnde projecten geschreven hoeven te worden. Het doel is om door middel van samenwerking tussen toponderzoekers van verschillende instituten en het delen van de nieuwste technologieën het onderzoek naar kanker in een stroomversnelling te laten komen. Wetenschappelijke ontdekkingen vinden vaak moeizaam de weg naar de kliniek. Door de kloof te dichten tussen wetenschappers, artsen en het bedrijfsleven streeft Oncode ernaar om de lange weg van een eerste ontdekking tot aan de patiënt te bespoedigen. Een heel waardevol initiatief in Nederland. Hopelijk komen er meer initiatieven op gang om ongebonden vernieuwend onderzoek te faciliteren.

Zoals u inmiddels begrepen heeft uit mijn betoog, spelen muismodellen een cruciale rol in kankeronderzoek. In Nederland worden veel wettelijke eisen gesteld aan dierexperimenteel onderzoek. Desondanks komt het gebruik van proefdieren maatschappelijk steeds meer onder een vergrootglas te liggen. In april 2016 formuleerde toenmalig staatssecretaris Van Dam de doelstelling dat Nederland in 2025 wereldleider proefdiervrije innovaties moet zijn<sup>27</sup>. In normaal Nederlands wordt hier het stoppen van onderzoek

met proefdieren ten doel gesteld. Een proefdiervrije toekomst klinkt misschien als een mooi streven, maar heeft verstrekkende gevolgen. Zonder wetenschappelijk onderzoek in muismodellen zouden er nu geen mensenlevens gered worden met immuuntherapie en zullen er geen medische doorbraken komen voor de vooralsnog ongeneeslijke ziektes zoals uitgezaaide borstkanker, A.L.S., Parkinson en Alzheimer. Een tegenargument dat door voorstanders van een proefdiervrije samenleving vaak aangedragen wordt is dat voldoende alternatieven voor dierproeven voor handen zijn. Maar veel aspecten van de complexe biologie van kanker en andere ziektes kunnen niet voldoende nagebootst worden in een kweeksituatie of door een computersysteem. Denk bijvoorbeeld aan uitzaaien van kanker, waarbij kankercellen door het lichaam gaan zwerven en zich in een ander orgaan proberen te huisvesten. Om dit proces in alle complexiteit te kunnen bestuderen en hierop therapeutisch te kunnen ingrijpen is het noodzakelijk om dit in een levend organisme te doen. Zonder muizen was nooit ontdekt dat neutrofielen het uitzaaien van kanker bevorderen. En dankzij muismodellen heeft een promovendus in mijn team, Camilla Salvagno, ontdekt dat chemotherapie soms beter werkt als daarbij ook bepaalde afweercellen, zogenaamde macrofagen, geremd worden<sup>28</sup>.

Ook de Koninklijke Nederlandse Akademie van Wetenschappen komt in een recente inventarisatie uitgevoerd door de commissie-Bijker en met input van onder andere mijn collega's professor Piet Borst en professor Anton Berns, tot de conclusie dat dierproeven ook in de toekomst noodzakelijk zijn voor het oplossen van complexe medische vraagstukken<sup>29</sup>.

Als wetenschappers moeten wij de dialoog aangaan met de samenleving en de politiek, om het belang van dierexperimenteel onderzoek voor de huidige én komende generaties duidelijk te maken. Hopelijk wordt dan een meer weloverwogen standpunt ingenomen over dit onderwerp dat van levensbelang is.

## Een hoopvolle toekomst

Ik wil afsluiten met een blik naar de toekomst. De recente successen met immuuntherapie in kankerpatiënten laten zien welke ongelooflijke kracht het afweersysteem heeft, als we de juiste sturing geven. De uitdaging voor de komende jaren is om meer patiënten succesvol te kunnen behandelen met immuuntherapie, en ik ben optimistisch dat we hierin zullen slagen. Ik wil mij hiervoor de komende jaren samen met mijn team en in nauwe samenwerking met mijn collega's op het NKI-AVL, het LUMC en Oncode Institute, inzetten. Hierbij wil ik de focus leggen op twee speerpunten. Ten eerste om bij te dragen aan nieuwe vormen van immuuntherapie, die gericht zijn op het remmen van de schaduwzijde van het afweersysteem. En ten tweede, om bij te dragen aan een wetenschappelijke basis voor immuuntherapie op maat. Om met het eerste punt te beginnen: ik zie in de nabije toekomst mogelijkheden om het nu nog beperkte arsenaal van immunotherapeutica uit te breiden met middelen die gericht zijn op het remmen van de afweercellen die gekaapt zijn door tumoren. Naast het aanpakken van de neutrofielen, richten wij ons onderzoek ook op andere gedeserteerde afweercellen die aanwezig zijn in het micromilieau van borstkanker, zoals macrofagen en regulatoire T-cellen. Deze afweercellen hebben ieder hun manieren om de tumor te helpen. Een beter begrip van wanneer welke afweercel een bepaalde rol speelt is essentieel om de juiste wijze en timing van interventie te kunnen bepalen.

Voor veel patiënten met vergevorderde ziekte zal een combinatietherapie nodig zijn. Wij en anderen hebben wetenschappelijke aanwijzingen dat het combineren van verschillende vormen van immuuntherapie, of het combineren van immuuntherapie met bestaande behandelingen van kanker, zoals chemotherapie, extra winst oplevert<sup>28,30</sup>. We hopen door ons onderzoek inzichten te krijgen in wat de meest kansrijke combinaties zijn. De grote uitdaging zal zijn om de juiste behandeling aan de juiste patiënt aan te bieden. Dit

brengt mij bij ons tweede speerpunt, namelijk het leggen van een wetenschappelijke basis voor immuuntherapie op maat.

Omdat we nu nog kennis missen over welke patiënten wel of niet baat zullen hebben bij immuuntherapie, worden grote groepen patiënten vaak met hetzelfde middel behandeld, zonder een duidelijke wetenschappelijke onderbouwing. Met als gevolg dat slechts een deel van deze patiënten goed reageert op deze ongedifferentieerde strategie. Een belangrijke les uit ons eigen onderzoek is dat de wijze waarop tumoren het afweersysteem te slim af zijn, voor een deel afhankelijk is van de DNA-mutaties in de kankercellen<sup>26</sup>. Dit betekent dat we moeten toewerken naar meer maatwerk in de immuuntherapie en dus de behandeling moeten toespitsen op individuele patiënten. Dat is een grote uitdaging, omdat we nog slechts een beperkt begrip hebben van hoe veelvoorkomende DNA-veranderingen in kankercellen het afweersysteem beïnvloeden. Uitgezaaide kanker geeft nog een extra uitdaging, aangezien verschillende uitzaaiingen binnen één patiënt mogelijk andere DNA-veranderingen hebben, en daardoor een verschillende invloed uitoefenen op het afweersysteem. En of de spelregels hetzelfde zijn voor verschillende soorten kanker moet nog blijken. Maar ik heb goede hoop dat we erin zullen slagen om grote stappen te zetten op dit vlak, mede dankzij de ontwikkeling van nieuwe muismodellen die kanker in patiënten nauwkeurig nabootsen, de continue ontwikkeling van geavanceerde technologieën, zoals bijvoorbeeld single-cell technieken, en de toegenomen rol van bioinformatica en beschikbaarheid van gegevens van grote groepen patiënten. Naast puur wetenschappelijk onderzoek, is het essentieel om hier ook de brug te slaan naar de kliniek. Zo werkt mijn onderzoeksteam samen met het team van oncoloog en onderzoeker dr. Marleen Kok om bloedsamples van borstkankerpatiënten, die meedoen met immuuntherapie studies, op geavanceerde wijze te analyseren. Zo kunnen wij onze wetenschappelijke bevindingen sneller vertalen naar patiënten, en tegelijkertijd kunnen wij waarnemingen in patiënten verder uitdiepen in het laboratorium. Door middel

van dit soort allianties tussen onderzoekers en artsen heb ik er vertrouwen in dat we in de nabije toekomst in staat zullen zijn om patiënten met uitgezaaide borstkanker door middel van sturing van het afweersysteem succesvol te kunnen behandelen.

## Dankwoord

Dames en heren, hiermee nadert het einde van mijn rede. Het is een voorrecht dat ik dankzij de inspiratie en steun van velen van jullie hier mag staan.

Ten eerste dank ik de Rector Magnificus, het College van Bestuur van de Universiteit Leiden, de Raad van Bestuur van het LUMC, de Raad van Bestuur van de Stichting Het Nederlands Kanker Instituut en de leden van het Curatorium. Ik ben u zeer erkentelijk voor het in mij gestelde vertrouwen en voor deze benoeming.

Ook dank ik het vorige hoofd van de IHB, professor Wim Fibbe, voor het realiseren van deze leerstoel. Professor Ferry Ossendorp en professor Peter ten Dijke, dank voor jullie steun om deze leerstoel te initiëren. Mijn dank gaat ook uit naar het huidige afdelingshoofd van de IHB, professor Jannie Borst. Wat een mooi toeval dat we eerst in Amsterdam, en nu in Leiden op dezelfde afdeling zitten. Ik kijk ernaar uit om met jullie productieve samenwerkingen aan te gaan.

Dames en heren studenten, dank voor jullie aandacht. Ik hoop jullie tijdens colleges en stages meer te kunnen vertellen over de boeiende interactie tussen kanker en het afweersysteem.

Ik ben de leermeesters die mij als wetenschapper gevormd en geïnspireerd hebben zeer erkentelijk. Professor Ada Kruisbeek, de periode in jouw lab is van onschatbare waarde geweest voor mijn carrière-pad en voor mijn passie voor de tumor immunologie. Je gevleugelde uitspraak 'de data zijn de data' gebruik ik zelf ook veelvuldig in het lab. Ook professor Ton Schumacher en professor John Haanen spelen sinds deze

vroege fase een belangrijke rol in mijn loopbaan waarvoor ik hen dankbaar ben.

Professor Lisa Coussens, jouw lab was voor mij de juiste plek op het juiste moment. Van jou heb ik geleerd hoe belangrijk het is om van het gebaande pad af te stappen, en om kanker in de volle complexiteit te bestuderen.

Professor Jos Jonkers, jij gaf mij de kans en ruimte om mijn eigen onderzoeksniche op te zetten. Wat een voorrecht. Ik ben je zeer dankbaar voor dit vertrouwen. Jouw optimisme, professionele integriteit en enorme gedrevenheid zijn bewonderenswaardig. De vanzelfsprekendheid waarmee jij je expertise en modellen deelt met mijn team is uniek. Ik hoop nog vele jaren met jou en je groep samen te kunnen werken.

Wetenschappelijk onderzoek is teamwork. Zonder mijn onderzoeksteam zou ik hier niet staan. Ik prijs mij gelukkig om met zulke talentvolle en gemotiveerde mensen te mogen werken. Dankzij jullie geweldige teamspirit, inzet, creativiteit en bereidheid om elkaar te helpen kunnen we vernieuwend onderzoek doen. Jullie zorgen voor een micromilieu waarin het goed toeven is. Met name noem ik Kim Vrijland en Tisee Hau. Jullie vormen de basis voor het goede functioneren van het lab. Ik kijk uit naar nog vele mooie ontdekkingen die we met z'n allen mogen doen.

Het NKI-AVL is een prachtig instituut waar het hele spectrum van grensverleggend fundamenteel onderzoek tot de kliniek vertegenwoordigd is. Het is een privilege om hier te mogen werken en met vele collega's samen te werken. Professor René Medema, dank dat ik hiervan deel uit mag maken. Dr. Marleen Kok, wat is het fijn om jouw wetenschappelijke twinning partner te mogen zijn. Samen kunnen we de fundamentele wetenschap met de kliniek en *vice versa* verbinden. Dr. Leila Akkari, I am very happy that we share our passion for myeloid cells, and that our teams are so well-connected. Ook dank ik Onco institute en de leden van de Onco

Research Management Committee. Het is een voorrecht om hiervan deel te mogen uitmaken.

Mijn dank gaat uit naar het KWF, dat mij al sinds mijn eerste stappen in het kankeronderzoek ondersteunt. Ook dank ik NWO en de EU voor het financieel steunen van ons onderzoek.

Dank aan Karin van der Heijden en professor Eveline Bleiker voor hun waardevolle bijdrage aan mijn oratie.

Ik bedank mijn familie en schoonfamilie voor de support en belangstelling. Mijn broer Willem Jan en zussen Anne en Lydia, mijn zwagers en nichtjes, ik ben blij met onze goede band.

Lieve Pa, samen met mama heb je mij altijd gestimuleerd om mijn talenten goed te gebruiken. Wat een groot gemis is het dat mama dit niet mee kan maken. Veel dank voor de nooit aflatende steun en betrokkenheid, en niet te vergeten voor de gezonde portie Zeeuwse nuchterheid.

Tot slot mijn gezin. Lieve Jan, Mirjam en David. Wat een zegen om samen door het leven te mogen gaan. Wat hebben we uitgekeken naar vandaag! Lieve Mirjam, ik geniet elke dag van je grenzeloze creativiteit. Lieve David, met je heerlijke nieuwsgierigheid en vastberadenheid kan jij de wereld aan.

Lieve Jan, jouw liefde, steun, geduld, en relativiseringsvermogen zijn onmisbaar. Het balanceren tussen thuis en werk is soms best een uitdaging, maar dankzij jouw hulp komen we er altijd weer uit. Ook toen ik in mijn enthousiasme een veel te lange oratie-tekst had geschreven, was jij er om mij uit de brand te helpen. Zonder jou had ik hier niet gestaan.

Tot slot wil ik u allen danken voor uw aandacht en aanwezigheid.

Ik heb gezegd.

## Referenties

- 1 Couzin-Frankel, J. Breakthrough of the year 2013. Cancer immunotherapy. *Science* 342, 1432-1433 (2013).
- 2 www.kanker.nl
- 3 Virchow, R. An Address on the Value of Pathological Experiments. *British Medical Journal* 2, 198-203 (1881).
- 4 Ehrlich, P. Ueber den jetzigen Stand der Karzinomforschung. *Nederlands Tijdschrift voor de Geneeskunde* 5, 273-290 (1909).
- 5 Coley, W. B. The treatment of malignant tumors by repeated inoculations of erysipelas. With a report of ten original cases. 1893. *Clinical orthopaedics and related research*, 3-11 (1991).
- 6 Rosenberg, S. A. Levenswerk. Een medisch specialist beschrijft zijn wetenschappelijke speurtocht naar de ontrafeling van de mysteries van kanker. *Uitgever: A.W. Bruna Uitgever B.V.* (1992).
- 7 Dunn, G. P., Bruce, A. T., Ikeda, H., Old, L. J. & Schreiber, R. D. Cancer immunoediting: from immunosurveillance to tumor escape. *Nature immunology* 3, 991-998 (2002).
- 8 Willimsky, G. & Blankenstein, T. Sporadic immunogenic tumours avoid destruction by inducing T-cell tolerance. *Nature* 437, 141-146 (2005).
- 9 Satgé, D. A Tumor Profile in Primary Immune Deficiencies Challenges the Cancer Immune Surveillance Concept. *Frontiers in immunology* 9, 1149-1149 (2018).
- 10 Grulich, A. E., van Leeuwen, M. T., Falster, M. O. & Vajdic, C. M. Incidence of cancers in people with HIV/AIDS compared with immunosuppressed transplant recipients: a meta-analysis. *Lancet* 370, 59-67 (2007).
- 11 Busnach, G., Piselli, P., Arbustini, E., Baccarani, U., Burra, P., Carrieri, M. P., Citterio, F., De Juli, E., Bellelli, S., Pradier, C., Rezza, G. & Serraino, D. Immunosuppression and Cancer: A Comparison of Risks in Recipients of Organ Transplants and in HIV-Positive Individuals. *Transplantation Proceedings* 38, 3533-3535 (2006).
- 12 Coghill, A. E., Engels, E. A., Schymura, M. J., Mahale, P. & Shiels, M. S. Risk of Breast, Prostate, and Colorectal Cancer Diagnoses Among HIV-Infected Individuals in the United States. *Journal of the National Cancer Institute* 110, 959-966 (2018).
- 13 Ciampricotti, M., Vrijland, K., Hau, C. S., Pemovska, T., Doornebal, C. W., Speksnijder, E. N., Wartha, K., Jonkers, J. & de Visser, K. E. Development of metastatic HER2(+) breast cancer is independent of the adaptive immune system. *J Pathol* 224, 56-66 (2011).
- 14 Ciampricotti, M., Hau, C. S., Doornebal, C. W., Jonkers, J. & de Visser, K. E. Chemotherapy response of spontaneous mammary tumors is independent of the adaptive immune system. *Nat Med* 18, 344-346 (2012).
- 15 de Visser, K. E., Cordaro, T. A., Kioussis, D., Haanen, J. B., Schumacher, T. N. & Kruisbeek, A. M. Tracing and characterization of the low-avidity self-specific T cell repertoire. *Eur J Immunol* 30, 1458-1468 (2000).
- 16 de Visser, K. E., Cordaro, T. A., Kessels, H. W., Tirion, F. H., Schumacher, T. N. & Kruisbeek, A. M. Low-avidity self-specific T cells display a pronounced expansion defect that can be overcome by altered peptide ligands. *J Immunol* 167, 3818-3828 (2001).
- 17 Paget, S. The distribution of secondary growths in cancer of the breast. *The Lancet* 133, 571-573 (1889).
- 18 de Visser, K. E., Korets, L. V. & Coussens, L. M. De novo carcinogenesis promoted by chronic inflammation is B lymphocyte dependent. *Cancer Cell* 7, 411-423 (2005).
- 19 de Visser, K. E., Eichten, A. & Coussens, L. M. Paradoxical roles of the immune system during cancer development. *Nat Rev Cancer* 6, 24-37 (2006).
- 20 Doornebal, C. W., Klarenbeek, S., Braumuller, T. M., Klijn, C. N., Ciampricotti, M., Hau, C. S., Hollmann, M. W., Jonkers, J. & de Visser, K. E. A preclinical mouse model of invasive lobular breast cancer metastasis. *Cancer Res* 73, 353-363 (2013).
- 21 Templeton, A. J., McNamara, M. G., Seruga, B., Vera-Badillo, F. E., Aneja, P., Ocana, A., Leibowitz-Amit, R., Sonpavde, G., Knox, J. J., Tran, B., Tannock, I. F. & Amir, E. Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in solid

- tumors: a systematic review and meta-analysis. *Journal of the National Cancer Institute* 106 (2014).
- 22 Coffelt, S. B., Kersten, K., Doornebal, C. W., Weiden, J., Vrijland, K., Hau, C. S., Versteegen, N. J. M., Ciampricotti, M., Hawinkels, L., Jonkers, J. & de Visser, K. E. IL-17-producing gammadelta T cells and neutrophils conspire to promote breast cancer metastasis. *Nature* 522, 345-348 (2015).
- 23 Coffelt, S. B., Wellenstein, M. D. & de Visser, K. E. Neutrophils in cancer: neutral no more. *Nat Rev Cancer* 16, 431-446 (2016).
- 24 Rider, P., Carmi, Y. & Cohen, I. Biologics for Targeting Inflammatory Cytokines, Clinical Uses, and Limitations. *Int J Cell Biol* 2016, 9259646-9259646 (2016).
- 25 Wellenstein, M. D. & de Visser, K. E. Cancer-Cell-Intrinsic Mechanisms Shaping the Tumor Immune Landscape. *Immunity* 48, 399-416 (2018).
- 14 26 Wellenstein, M. D., Coffelt, S. B., Duits, D. E. M., van Miltenburg, M. H., Slagter, M., de Rink, I., Henneman, L., Kas, S. M., Prekovic, S., Hau, C. S., Vrijland, K., Drenth, A. P., de Korte-Grimmerink, R., Schut, E., van der Heijden, I., Zwart, W., Wessels, L. F. A., Schumacher, T. N., Jonkers, J. & de Visser, K. E. Loss of p53 triggers WNT-dependent systemic inflammation to drive breast cancer metastasis. *Nature* 572, 538-542 (2019).
- 27 <https://www.rijksoverheid.nl/documenten/kamerstukken/2016/12/15/kamerbrief-voortgangsrapportage-plan-van-aanpak-dierproeven-en-alternatieven>
- 28 Salvagno, C., Ciampricotti, M., Tuit, S., Hau, C. S., van Weverwijk, A., Coffelt, S. B., Kersten, K., Vrijland, K., Kos, K., Ulas, T., Song, J. Y., Ooi, C. H., Ruttinger, D., Cassier, P. A., Jonkers, J., Schultze, J. L., Ries, C. H. & de Visser, K. E. Therapeutic targeting of macrophages enhances chemotherapy efficacy by unleashing type I interferon response. *Nat Cell Biol* 21, 511-521 (2019).
- 29 <https://www.knaw.nl/nl/adviezen/gepubliceerde-adviezen/inventarisatie-belang-proefdieren-neurowetenschappen>
- 30 DeNardo, D. G., Brennan, D. J., Rexhepaj, E., Ruffell, B., Shiao, S. L., Madden, S. F., Gallagher, W. M., Wadhvani, N., Keil, S. D., Junaid, S. A., Rugo, H. S., Hwang, E. S., Jirstrom, K., West, B. L. & Coussens, L. M. Leukocyte complexity predicts breast cancer survival and functionally regulates response to chemotherapy. *Cancer discovery* 1, 54-67 (2011).







## PROF. DR. KARIN E. DE VISSER (1975)



1993-1998	Biomedische Wetenschappen, Universiteit Leiden (cum laude)
1998-2002	Onderzoeker in Opleiding, afdeling Immunologie, Nederlands Kanker Instituut – Antoni van Leeuwenhoek (NKI-AVL)
2002	Promotie op het proefschrift <i>'The impact of self-antigen expression on the CD8+ T cell repertoire; implications for anti-tumor immunity'</i> (Vrije Universiteit Amsterdam)
2003-2005	KWF fellow bij het UCSF Comprehensive Cancer Center, San Francisco, USA
2005-2008	Post-doctoraal onderzoeker, NKI-AVL
2008	NWO-VIDI laureaat
2008-2012	Research Staff Associate, NKI-AVL
2012-2015	Junior Groepsleider, NKI-AVL
2014	ERC consolidator laureaat
2015	<i>Metastasis Research Prize</i> van de Beug Stichting
2015-heden	Groepsleider, divisie Tumor Biologie & Immunologie, NKI-AVL
2017-heden	Groepsleider bij Oncode Institute
2019	NWO-VICI laureaat
2019	Benoemd tot bijzonder hoogleraar Experimentele Immunobiologie van Kanker, in het bijzonder van het tumor micromilieu, Universiteit Leiden, LUMC

Vele tientallen jaren van wetenschappelijk onderzoek hebben geleid tot de recente doorbraak van een heel nieuwe vorm van kankerbehandeling, de immuuntherapie. Bij deze therapie wordt het afweersysteem van kankerpatiënten zodanig gestimuleerd dat het tumoren gaat bestrijden. Maar het afweersysteem heeft ook een schaduwzijde. Tumoren zijn in staat om afweercellen te kapen, waardoor deze afweercellen de kankercellen kunnen helpen bij hun groei en uitzaaiing. Het immuunsysteem is dus een tweesnijdend zwaard bij kanker. Door juiste sturing van het afweersysteem hebben we een heel effectief wapen tegen kanker in handen. Idealiter behelst deze sturing enerzijds stimulatie van de afweercellen die kankercellen kunnen doden, en anderzijds remming of bijsturing van de afweercellen die gekaapt zijn door kankercellen. Om dit optimaal te kunnen doen is meer kennis nodig.

Het onderzoek van professor Karin de Visser bevindt zich op het snijvlak van de tumor immunologie en tumor biologie, en richt zich op twee sleutelvragen: 1) hoe is kanker het afweersysteem te slim af? 2) hoe kunnen we ons afweersysteem maximaal inzetten in de strijd tegen kanker? Hierbij ligt de focus op uitgezaaide borstkanker. Het doel van haar onderzoek is om bij te dragen aan de ontwikkeling van nieuwe vormen van immuuntherapie die gericht zijn op het remmen van de schaduwzijde van het afweersysteem, en om een wetenschappelijke basis te leggen voor immuuntherapie op maat.



Universiteit  
Leiden