



UvA-DARE (Digital Academic Repository)

The cell cycle in neuroblastoma : from genomic aberrations to targeted intervention

Molenaar, J.J.

Publication date
2009

[Link to publication](#)

Citation for published version (APA):

Molenaar, J. J. (2009). *The cell cycle in neuroblastoma : from genomic aberrations to targeted intervention*. [Thesis, fully internal, Universiteit van Amsterdam].

General rights

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), other than for strictly personal, individual use, unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

Disclaimer/Complaints regulations

If you believe that digital publication of certain material infringes any of your rights or (privacy) interests, please let the Library know, stating your reasons. In case of a legitimate complaint, the Library will make the material inaccessible and/or remove it from the website. Please Ask the Library: <https://uba.uva.nl/en/contact>, or a letter to: Library of the University of Amsterdam, Secretariat, Singel 425, 1012 WP Amsterdam, The Netherlands. You will be contacted as soon as possible.

8

Nederlandse samenvatting en dankwoord

Beste lezer of lezeres, of je het voorgaande gelezen hebt weet ik niet, maar dat doet er ook niet toe want ik zal het hier nogmaals kort en bondig proberen op te schrijven. En misschien kan je het ook beter zo lezen dan in zeven hoofdstukken stugge stof, waar structuur en samenhang in dienst staan van de wetenschappelijke inhoud en niet zozeer van de leesbaarheid.

Dit proefschrift gaat over het neuroblastoom, dat is een soort kanker die voorkomt bij kleine kinderen en die ontstaat uit voorloper cellen van het sympathische zenuwstelsel. Bij volgroeide mensen bestaat dat uit zenuwstrengen naast je ruggewervels en je bijniere(n) (twee orgaantjes boven op je nieren, die met name verantwoordelijk zijn voor de adrenaline productie). Op die plekken kan deze tumor dus ontstaan. Van daaruit kan de tumor uitzaaien naar je beenmerg, je botten en ook naar de lever en de huid. Nu is het neuroblastoom vrij onbekend omdat het erg weinig voorkomt. In Nederland wordt deze tumor bij ongeveer dertig kinderen per jaar vastgesteld. Toch is het na leukemie de tumor waar de meeste kinderen aan overlijden. Dat komt omdat het bijna niet te genezen is. En dat terwijl neuroblastoom patiënten een enorm zware behandeling krijgen. Bijna alles wat we beschikbaar hebben wordt ingezet. Eerst krijgen deze kinderen een radio-actief geladen stof (MIBG) die specifiek door de tumor wordt opgenomen. Daardoor wordt de tumor van binnen uit bestraald. Daarna krijgen ze een scala aan chemotherapeutica in hoge doses en in diverse cycli. Na deze behandeling wordt de resttumor operatief verwijderd. Om de laatste tumorcellen dan nog dood te maken wordt een heel hoge dosis chemotherapeutica gegeven. Deze dosis is zo hoog dat ook de stamcellen in het beenmerg dood gaan. Daardoor kunnen deze kinderen geen witte bloedcellen meer aanmaken en moeten zij na de behandeling dan ook stamcellen van zichzelf of een donor terug krijgen. Tenslotte krijgen deze kinderen dan nog een langdurig onderhoudsbehandeling met tumor remmende medicijnen. Ondanks deze enorm zware behandeling overleven slechts drie tot vier van de tien kinderen met een kwaadaardig neuroblastoom. Nieuwe therapeutische opties zijn dus absoluut noodzakelijk.

Onderzoek naar nieuwe therapeutische opties proberen we systematisch aan te pakken. Kanker ontstaat door beschadigen en fouten in het DNA van cellen. Door die fouten kunnen genen of de functie van genen op dat DNA veranderen. Eerst proberen we afwijkingen in kankercellen op genetisch niveau te identificeren. Interessante genen worden dan met moleculair-genetische technieken geëvalueerd als potentiële target voor nieuwe interventie. Daarna worden medicijnen gezocht die die interventie kunnen nabootsen. Wij beschrijven in dit proefschrift in vijf artikelen de ontwikkeling van een nieuwe therapeutische optie die ingrijpt in de celcyclus (het celdelingsproces) van neuroblastoom kankercellen. In het eerste artikel beschrijven wij hoe we afwijkingen in het Cyclin D1 gen hebben geïdentificeerd. Dit gen is cruciaal in de regulatie van de celdeling. De start van de celdeling wordt door dit gen ingezet en dat is een onomkeerbare stap in de celcyclus. Het Cyclin D1 gen bleek geamplificeerd te zijn in een aantal neuroblastoom tumoren. Dat houdt in, dat er in sommige neuroblastoom tumoren een groot aantal kopieën van dit gen in het DNA van de kankercellen aanwezig is. In tumoren zonder amplificatie van dit gen bleek de functie van het gen enorm te zijn toegenomen. Dit kan weer door ontregeling van andere genen worden veroorzaakt.

In het tweede artikel beschrijven we dat onder andere het GATA3 gen ervoor zorgt, dat de functie van dit Cycline D1 gen zo toeneemt. In het derde artikel laten we dan zien dat het remmen van Cyclin D1 of van zijn partner-gen CDK4 een differentiatie van de tumorcellen veroorzaakt. De cellen stoppen met delen en gaan eruitzien als niet kwaadaardige uitgerijpte neurale cellen. Dit vormt dus nog een aanwijzing dat het Cycline D1 gen een cruciale speler is in het ontstaan van neuroblastomen. In het vierde artikel laten we zien, dat er eigenlijk bij diverse genen uit het Cyclin D1 /CDK4 complex afwijkingen in het DNA gevonden worden. Dat leidt dan weer tot afwijkingen in de volgende stap in de celcyclus die onder andere door CDK2 gereguleerd wordt. Dan laten we ook zien dat patiënten met tumoren met afwijkingen in genen uit het Cyclin D1/CDK4 complex een slechtere prognose hebben. In het vijfde artikel laten we zien dat het remmen van CDK2, dat de volgende stap in de celcyclus reguleert, cel-dood veroorzaakt. Dit blijkt te berusten op een relatie tussen CDK2 en het neuroblastoom-specifieke oncogen N-Myc. Remmen van CDK2 geeft alleen celdood in cellen met afwijkingen van het N-Myc gen. Remmen van CDK2 in normale cellen veroorzaakt geen celdood. Nieuwe CDK2 remmende medicijnen laten deze specificiteit ook zien.

Wij concluderen dat er in neuroblastomen een sterke ontregeling is van de celcyclus en dat CDK2 remmers een nieuwe therapeutisch optie vormen voor deze soort kinderkanker. Op het moment zijn we deze CDK2 remmers verder aan het testen in muizen en we hopen dit binnen afzienbare tijd in de kliniek te kunnen gaan testen in neuroblastoom patiënten.

Als je het hier zo opschrijft lijkt het best te doen maar het was een vreselijke hoop werk. En dat heb ik niet in m'n eentje gedaan. Sterker nog, er zijn heel veel mensen die daarbij geholpen hebben. Sommigen een beetje, sommigen veel, sommigen door er te zijn en anderen louter door broodnodige afleiding. En die mensen wil ik allemaal bedanken. Maar wat ik vooral wil is: doorgaan met die mensen om het probleem zo snel mogelijk op te lossen.

En daarvoor wil ik ten eerste *Marli* vragen want daar kan ik zo fijn mee werken. Dan zeg ik heel onduidelijke dingen en toch weet ze precies wat ik bedoel. Of ik bedenk het en dan heeft ze het al gedaan. Sterker nog, ik bedenk niet eens wat dat doet zij. Nee echt, een heel speciaal en ook begaafd persoon die hoeveelheden werk kan verzetten waar ik jaloers op ben. Met een plezier dat doorstraalt op de rest en daardoor onmisbaar is. En dan ook nog sympathiek. Leuke man heeft ze ook trouwens, waar ik nog vaak de Slyvovitsj mee hoop te heffen. Dus met dat werk komt het wel goed als we samen aan de slag gaan. Maar wat moeten we doen?

Nou, daar wil ik *Huib* voor vragen want er is niemand die dat beter en sneller kan bedenken. Maar vooral is het heel prettig om met Huib te denken. Zo aangenaam dat dit een lust in m'n leven is geworden en Huib meer dan een promotor. En waar denken we dan over? Nou; over hoe dat met het neuroblastoom moet maar ook over hoe je kinderen moet opvoeden en hoe het met arm Afrika moet en de rest van de wereld en of we dan nog wat moeten drinken om dat te bedenken. En als Huib dan gaat denken komen er woorden, heel snel, en dan probeer ik dat niet allemaal te begrijpen want dat

kunnen normale mensen niet; je moet luisteren naar de lijn. En dan praten we door en komen er eerst heel veel plannen. Die gaan we allemaal uitvoeren maar dat lukt niet en dan blijft het beste over en dat is goed. En oh ja, dan nog even een lied:

N-K-OC, olé olé

N-K-OC, OK OK

En na het zingen van dit lied wil ik *Rogier* vragen. Want Rogier is een goeie bioloog met een ongelofelijk bevlogen enthousiasme dat aanstekelijk werkt. Maar ook een bioloog die heel veel andere goeie biologen heeft verzameld. Zo veel dat ze bijna niet meer in het antropo-hol passen. En toch loopt het en dat is heel bijzonder. En na een lange investeringsperiode loopt het nu als een dolle en wil ik heel graag op die losgeslagen stoomtrein blijven meerijsen.

De stoomtrein die alleen deze topsnelheid heeft gekregen door de opperbaas en directeur-kolenschepper *Petrovich*. Die mij in het begin op de rails heeft gezet en dat sindsdien voor vele anderen heeft gedaan. Hij pakt alles aan en maakt het ook nog af. Een spil in het lab, altijd recht voor z'n raap en ongezoeten Zeeuws. En daarnaast ook nog een van de prettigste mensen om een heerlijk glas euroshopper pils mee te heffen en een dansje mee te doen. En als dat niet meer gaat, drink ik wel verder met zijn alleraardigste vrouw P.

Dan moet ik in één adem het subhoofd opperbaas *Mireille* noemen die misschien nog wel rechter voor de raap is en nu aan Petrovich' zijde strijdt tegen verval en verderf. Altijd een genoegen om onder het genot van een stevig plaatje mee te ouwehoeren. Alleen jammer dat we met haar hoofdzakelijk schuim drinken.

Arnauld vraag ik omdat hij mij uiteindelijk op dit spoor heeft gezet, mij er vanaf heeft proberen te krijgen, maar me ook weer heeft laten doorrijden in een richting waar wij hopelijk gezamenlijk iets naar de kliniek kunnen brengen.

En dan natuurlijk de groep. *Fieke* hoef ik eigenlijk niet te vragen want als de pitbull zich heeft vastgebeten laat ze pas los als het af is. Zeldzaam doorzettend en groeiend, waar ik graag de komende jaren naast wil staan als ik haar bij kan houden. Hetgeen me op de fiets in ieder geval niet lukt. En de nieuwe *Linda* die eigenlijk nooit nieuw is geweest omdat het zo natuurlijk lijkt. Een plezier om erbij te hebben. En *Ida* doet dan wel wat anders maar het is fijn als ze gewoon nog af en toe langs komt. En wie weet in de toekomst.

En dan wil ik ook met *Janussie* door. Niet omdat hij een briljante symbiose tussen computeraar en bioloog is. Nee, ook niet vanwege zijn eindeloze hoeveelheid ideeën om die symbiose prachtige applicaties te laten produceren. Ook niet omdat hij een hele lieve jongen is, werkelijk altijd geduldig en behulpzaam, en niet alleen voor mij maar voor alle mensen op de wereld. Nee, ik vraag hem omdat het zo fijn is naast hem te zitten en samen met hem onzin uit te kramen. (En natuurlijk ook omdat hij mij altijd naar huis kan brengen als het eens ergens mis loopt.)

Linda Pinda wil ik vragen omdat zij de meest integere wetenschapper is die ik ken en omdat ik graag nog veel van mijn ideeën door haar gekraakt zie worden. Dat zou genoeg moeten zijn maar daarnaast moet ze misschien nog wel eens een fles champagne ontkurken.

Ellen omdat ik Huib in m'n eentje niet aan kan en het heel fijn is als er af en toe een ander licht schijnt. En ook omdat zij de moleculaire biologie in de praktijk zo makkelijk doet lijken.

Marciello vanwege zijn eindeloze inzet voor van alles en nog wat. Zowel voor als achter de schermen. En omdat er meer is dan neuroblastomen en we dat ook allemaal moeten oplossen.

Dirk voor alle broodnodige ondersteuning die met mateloze degelijkheid zijn opgezet. En natuurlijk ook omdat ik geen film-encyclopedie heb.

Johannus omdat hij altijd het onderste uit de kan probeert te krijgen en omdat het zo mooi is om een rustig haardvuur af en toe te zien knetteren.

Ingrid Øra for being yourself and also for all the work on clinical thingies which makes our data much more valuable.

Bart omdat hij in een korte tijd al zo veel leuke dingen heeft weten te bedenken, die volgens mij niet alleen leuk maar ook broodnodig zijn.

Mahmuti vraag ik omdat hij de enige is die biologische processen op een blotje weet te vangen, wat essentieel is voor inzicht en begrip over hoe het nou eigenlijk werkt. Daarvoor alleen al is hij onmisbaar en ik hoop daarover nog heel veel met hem op te zetten. Dit alles graag gelaardeerd met goddelijke en goddeloze vraagstukken en zeer gewaardeerde openheid en humor.

Kees voor hulp bij al het muizenwerk wat niet in dit boekje staat maar zeker in het volgende gaat komen.

Ricardo wil ik vragen omdat we wel leuk kunnen neuzelen maar iemand het ook allemaal moet invoeren. En ook vanwege zijn aangeboren afwijking om een kleine misplaatste sneeuwbal in de kortste keer in een lawine te veranderen. Waarbij hij dan zelf bedolven wordt en wij weer uren met de peilstokken in de weer moeten om hem boven te krijgen.

Mister *Santo* for being the lunatic he is, which is in my opinion essential to have in our lab. *Jensie* pensie voor het enthousiasme en doorvragen. *Natalia* for new ideas on NFkB, en *Tim* voor als ik lysaten nodig heb.

Ankie, omdat ie zo leuk plaatjes kan/gaat draaien en omdat hij toch eigenlijk had moeten blijven om die antro-po-band te beginnen. En dat geldt ook voor *Hinco* (behalve

die plaatjes dan). En *Gerben* en *Alvin* kunnen dan wel niet in die band maar had ik er toch ook graag nog bij gehad. Misschien moet ik maar eens iets met stamcellen gaan doen dan.

Gitta, *Janine* en *Saskia* wil ik vragen omdat het zo fijn is om tijdens al dat biologische gedoe af en toe weer kliniek langs te krijgen. Alhoewel ik ze natuurlijk wel moet waarschuwen dat onderzoek uiteindelijk veel leuker is.

Andy wil ik vragen voor buurtadvies en een heel snel diner in Centra. *Arjan* voor zijn geduld en doorzettingsvermogen en dat we samen nog maar veel krenten uit de pap mogen halen. *Lilith* voor de zeldzame Duitse humor en liters shRNA. *Rachida* omdat haar glimlach mij goed doet en ze altijd wel een advies over CHIP's wil geven. *Nancy* voor haar fantastische dans en voor nog meer CHIP's advies. *Stroekie* Poekie voor kloonhulp en nog meer Duitse onzin en *Franciska* voor alle N-Myc hulpmiddelen. *Nurdan* en *Marloes* omdat het goed is hen erbij te hebben.

Monique en *Antoinet* vraag ik voor de hulp met alles wat erbij hoort en dat altijd met veel plezierig plezier. En *Eelco* natuurlijk omdat het zonder zijn lay-out niet op tijd gelukt was.

And our lab will not succeed in solving the neuroblastoma problem alone. International contacts have been and will be essential. I hope to continue these fruitful and open collaborations with the groups of *Frank Speleman*, *Angelika Eggert* (with *Johannes* in an Amsterdam boathouse), *Ray Stallings*, *David Gisselsson*, *Steve Clifford*, *Olivier Delattre*, and *Gilles Vassal* (with of course the *Birgit Georger* group). Last but not least, I am looking forward to cutting edge discussions with *Herbie Newell* on targeted drug development but also on any other subject we can think off in a pub.

En behalve in internationale samenwerkingen kan je het natuurlijk ook gewoon in Nederland zoeken. *Carel van Noesel* bijvoorbeeld voor pathologische adviezen en razend-snel scores van tissue arrays. *André van Kuilenburg* voor synergie adviezen en allerlei andere zaken waar ik geen verstand van heb. Of voor meer informeel onderzoeksgewoetheoer met *Sjoerd* langs de zwembadkant. Huiselijke soft- en hardware hulp van *Dick*, tot aan beneveld wetenschappelijk gelal met *Bertus*, waaruit hopelijk ooit nog een samenwerking voortvloeit.

En natuurlijk zijn dan nog mensen die ik maar al te hard nodig heb om alles in een ander perspectief te plaatsen. *Niek* en *Tijs* wil ik vragen omdat het zonder hun niet gaat, zonder briesend driespan, zonder drinkebroers, zonder m'n gal te kunnen spuwen en zonder dat zij het weer even hard in m'n gezicht terug spugen. *Tjeerd* voor zijn ontzunderende blik en eindeloze humor, en *Steven* en *Peter* omdat ik ze te weinig zie. *Marc* voor z'n mooie inzicht en nog veel etentjes met *Saskia* samen. En *Liesl* wil ik vragen omdat ze m'n lieve paralymp wil zijn. En omdat ze er altijd anders naar kijkt en omdat ze alles al van te voren weet en dat is heel handig.

Dan hoop ik ook nog op veel buurten met het grut samen met *Marja en Rob*, *Doushka*

en *Peter* en de *Swingratten*. Ook daarvoor en voor nog veel meer hoop ik op het aange-
name gezelschap van *Hella*, *Nienke*, *Hero*, *Luka* en natuurlijk *Cor* en *Norma*.

M'n familie vraag ik, alhoewel dat eigenlijk niet hoeft. Die blijven gelukkig altijd. *Pedro*,
m'n grote broer, vraag ik nog vaak het voortouw te nemen. *Siempie* vraag ik voor nog
heel veel etentjes en vakantie en *Koekie* vraag ik om mee te lachen en omdat dat vaker
moet. Ook *Sophie* voor nog veel langdurige diepgang en dat ik *Henkie* nog maar vaak
mag pesten. En *Ninik* vraag ik niet meer maar dank ik voor alles wat ik van haar heb
geleerd, hoe moeilijk het ook was. En *Vakie* en *Moekie* vraag ik omdat zij het leven zo
makkelijk hebben gemaakt door me positief en vrolijk te boetseren. Het is goed gelukt,
ik ben tevreden.

En ten slotte *Taliet*, *Saar*, *Noor* en *Riet*, omdat anders alles voor niets zou zijn.