



Universiteit
Leiden

The Netherlands

De cel in haar web - signalen in gezonde en zieke weefsels

Danen, E.H.J.

Citation

Danen, E. H. J. (2019). *De cel in haar web - signalen in gezonde en zieke weefsels*. Leiden: Universiteit Leiden. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/75824>

Version: Not Applicable (or Unknown)
License: [Leiden University Non-exclusive license](#)
Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/75824>

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

Prof. dr. Erik H.J. Danen

De cel in haar web - signalen in gezonde en zieke weefsels



Universiteit
Leiden

Bij ons leer je de wereld kennen

De cel in haar web - signalen in gezonde en zieke weefsels

Oratie uitgesproken door

dr. Erik H.J. Danen

bij de aanvaarding van het ambt van hoogleraar

in Cancer Drug Target Discovery

aan de Universiteit Leiden

op vrijdag 10 mei 2019



**Universiteit
Leiden**

Mijnheer de Rector Magnificus, zeer gewaardeerde collega's, familie en vrienden,

De ontdekking van de wereld van het allerkleinste leven verloopt parallel aan de ontwikkeling van de microscopie. Grote doorbraken in deze ontdekkingsstocht werden gedaan door wetenschappers in wie de instrumentenmaker, de observator, en de tekenaar verenigd waren in een en dezelfde persoon. Microscopisten in de 17^e eeuw vingden het zonlicht in hun lenzen en tekenden de wereld die ze waarnamen uiterst gedetailleerd en artistiek op. Dit mondde uit in prachtige verzamelwerken zoals “de bijbel der natuur” van de Nederlander Jan Swammerdam. In 1664 publiceerde de Engelse wetenschapper Robert Hooke zijn “micrographia”. Hooke zag in flinterdunne plakjes kurk, poriën die hij “cellen” noemde naar de kleine kamers van monniken in een klooster. Hoewel het concept van de cel als bouwsteen van het leven nog twee eeuwen op zich zou laten wachten, had Hooke als eerste haar contouren herkend.

In diezelfde tijd werd de Royal Society, het prestigieuze Engelse college van natuuronderzoekers waarvan bijvoorbeeld Robert Hooke en Isaac Newton lid waren, op de hoogte gebracht van het werk van de Nederlander Antoni van Leeuwenhoek. Antoni was laken handelaar die het lenzen slijpen perfectioneerde voor de controle van zijn textiel. In zijn vrije tijd ontdekte hij met zijn microscoop een wonderlijke miniatuurwereld. Antoni's publicaties werden in Engeland met de nodige scepsis ontvangen maar zijn beschrijving van “*diertgens...., meer dan tien duijtsent mael cleijnder...., dan het diertge dat Swammerdam heeft afgebeelt, en met den naem van watervloo...*” zette de Royal Society ertoe aan zijn bevindingen te reproduceren. Na vele mislukte pogingen kon Robert Hooke een jaar later met een geavanceerde microscoop, eindelijk de leden van de Society de “diertgens” tonen. De cel was nu in levenden lijve waargenomen.

Cellen zijn enkele tientallen micrometers in doorsnede (een micrometer is een duizendste millimeter). Chemicus en schrij-

ver Primo Levi, beschrijft ze in zijn boek “Other people's trades” uit 1989, en lijkt en passant getuige te zijn van een enorme stap in de evolutie. Hij tuurt in een microscoop in een druppeltje water uit een bloemenvaas en noteert: “... *they navigated in the ocean of a drop of water, smashing into obstacles, ... like crazed speedboats. ...but I saw two of them put on the breaks as if one had noticed the other, ...; I saw them get close, adhere tightly, and continue the voyage together at a slower pace, as if by these blind nuptials they had exchanged something and from it drew a mysterious, infinitesimal pleasure.*” Ja, eencelligen zijn boeiend maar het wordt nog veel interessanter als cellen gaan samenwerken.

Hoe kan een collectie van 100 miljard cellen een gecompliceerd meercellig organisme zoals het menselijk lichaam vormen? Op de een of andere manier ontstaat een verdeling van werkzaamheden waarbij verschillende groepen cellen heel verschillende taken uitoefenen en onze weefsels en organen vormen. Dit vereist een uitgebreid cellulair communicatiesysteem dat ervoor zorgt dat elke cel de rol speelt die op die specifieke plaats past. De ontrafeling hiervan begon met de ontdekking van de eerste groeifactoren in de jaren 50 en 60 van de 20^e eeuw en de eerste inzichten in de jaren 70 en 80 in gereguleerde, modulaire eiwitinteracties in cellen. Een grote verscheidenheid aan groeifactoren wordt door allerlei celtypen in ons lichaam geproduceerd. Deze factoren kunnen binden aan een al even indrukwekkend aantal verschillende receptoren - ofwel antennes – op andere cellen. Deze interacties zijn specifiek, zoals een sleutel op een slot past. Binding van een groeifactor aan zijn receptor activeert vervolgens binnen in de cel een grote verscheidenheid aan signaaltransductie cascades. Zo'n cascade bestaat uit een serie eiwitten die elkaar stapsgewijs, te beginnen bij de receptor, activeren om uiteindelijk, in de celkern de aflezing van de genen te reguleren. In elke cel van ons lichaam ligt dezelfde genetische code, het DNA, verpakt in de celkern. Door te reguleren welk deel van die code wordt gebruikt, ofwel welke set van genen “aan” staat, bepalen de zojuist benoemde signaaltransductie cascades het gedrag van die cel. Met dit

communicatiesysteem kunnen cellen dus signalen versturen, ontvangen en vertalen om zo de overleving, vermenigvuldiging, differentiatie, vorm en beweeglijkheid van cellen in weefsels te coördineren (1,2).

De biochemische stappen die ten grondslag liggen aan de signaaltransductie cascades zijn voor een groot gedeelte opgelost. Genetische mutaties die ertoe leiden dat een cascade ongecontroleerd actief is, dus ook wanneer er helemaal geen groeifactor aanwezig is, spelen een belangrijke rol in het ontstaan van kanker. Medicijnen die dergelijke ongecontroleerde activiteit blokkeren zijn beschikbaar maar mutaties kunnen op veel verschillende manieren cascades activeren, en de kunst is om te voorspellen bij welke patiënt welke activatie stap geblokkeerd moet worden, dus welk medicijn succesvol zal zijn (3,4). We hebben overigens nog steeds beperkt inzicht in hoe al die signalen worden geïntegreerd om het juiste cellulaire gedrag te bereiken. Vooruitgang in de microscopie om signalering met een hoge ruimtelijke en temporele resolutie in de cel te visualiseren en computationele aanpakken zijn hier nodig voor een beter fundamenteel begrip en voor design van slimmere therapeutische interventies.

Naast het communicatiesysteem dat hierboven is beschreven, ontvangt de cel instructies via een heel ander soort receptoren die we de handen en voeten van de cel zouden kunnen noemen. De “cadherine” receptoren op het oppervlak van de ene cel binden aan cadherines op hun buurcellen alsof ze elkaar de hand schudden (5). Daarnaast binden cellen via “integrine” receptoren aan de extracellulaire matrix (6). Deze matrix bestaat uit een netwerk van eiwit en suiker draden en is essentieel voor de structurele organisatie op weefselniveau. Zonder zo’n matrix waren wij een plasje cellen. De integrine receptoren beïnvloeden de eerdergenoemde signaaltransductie cascades in de cel (7-10). Bovendien fungeert de extracellulaire matrix als een spons waarin de eerder besproken groeifactoren worden geconcentreerd, gemodificeerd en aan de hechtende cellen aangeboden (11). De lokale, fysieke omgeving waarin

de cel zich bevindt, helpt dus de signaaltransductie cascades te coördineren om het juiste cellulaire gedrag te produceren. Die coördinatie raakt danig verstoord in tumoren waardoor cellen zich minder aantrekken van de omgeving en hun eigen gang gaan. Maar werk van onze groep en anderen laat zien dat tumorcellen nog steeds afhankelijk kunnen zijn van integrine receptoren en de daarmee geassocieerde signaaleiwitten. Deze vertegenwoordigen dan ook kandidaat targets voor medicijnen, niet alleen in kanker maar ook bijvoorbeeld in fibrose en auto-immuunziekten (12).

Behalve het verzenden en ontvangen van chemisch gecodeerde signalen die ik tot dusver heb besproken, interpreteren cellen ook de mechanische eigenschappen hun omgeving (13). Hiervoor zijn de integrine receptoren essentieel. Deze prikken door de celmembraan en binden aan de buitenkant aan de extracellulaire matrix terwijl ze aan de binnenkant met hun korte staart via een cluster van eiwitten gebonden zijn aan het cytoskelet (14,15). Inderdaad, een cel heeft een skelet! Hierbij moeten we niet denken aan botjes op microschaal maar aan een verzameling eiwit strengen die voortdurend aangemaakt en afgebroken wordt en die allerlei structuren in de cel aanbrengt. De integrines en de geassocieerde eiwitten kunnen subtiel van vorm veranderen onder invloed van krachten waardoor ze meer- of juist minder sterk met elkaar interacteren. Dit maakt communicatie in twee richtingen mogelijk. De cel voelt of ze zich in een omgeving bevindt waar de extracellulaire matrix hard is zoals in het bot, of juist zacht zoals in een orgaan als de long. In een hardere omgeving wordt aan de buitenkant harder aan het integrine getrokken en die kracht wordt via de geassocieerde eiwitten overgebracht op het cytoskelet. Omgekeerd kunnen krachten, gegenereerd in het cytoskelet, via de geassocieerde eiwitten en het integrine overgezet worden op de extracellulaire matrix. Zo zijn dus een intracellulair netwerk (de verzameling eiwit strengen van het cytoskelet) en een extracellulair netwerk (de verzameling eiwit en suiker ketens van de matrix) mechanisch gekoppeld door de integrines die door de membraan steken.

Celbiologie ontmoet Fysica. De impact hiervan op de vorming en het functioneren van gezonde weefsels maar ook het ontstaan en de progressie van ziekten is enorm. Studies in het afgelopen decennium hebben bijvoorbeeld laten zien dat differentiatie van stamcellen bijvoorbeeld richting bot-, spier-, of zenuwcel voor een belangrijk deel wordt bepaald door de mechanische eigenschappen van hun omgeving. En de verandering van de mechanische eigenschappen van weefsels is niet alleen het gevolg van – maar ook een drijvende kracht achter de progressie van chronische ontstekingsziekten en kanker (16-18). Er valt nog heel veel te leren voor we een gedetailleerd moleculair begrip hebben van “mechanotransductie”, zoals dit wordt genoemd. Ook de integratie van mechanische input met de eerder besproken groeifactor signalering, om op een gecoördineerde manier de activiteit van genen te reguleren, in een weefselcontext, is vooraansnog een onopgeloste puzzel. Multidisciplinaire onderzoekssamenwerkingen met fysica, biologie, engineering en computationele modellering zijn nodig om dit veld voort te stuwen. Uiteindelijk kan dit leiden tot innovatieve therapeutische strategieën, bijvoorbeeld op het gebied van kanker en fibrose, waarbij mechanische verandering van de omgeving een kenmerk is van ziekteprogressie.

In ons lichaam zitten cellen dus gevangen in een web waarin ze chemische en mechanische instructies krijgen van groeifactoren, buurcellen, en de extracellulaire matrix op basis waarvan de cellen hun identiteit en gedrag bepalen. En in ziektes, zoals kanker gaat er met die signalering iets helemaal mis. Mijn eigen onderzoek heeft betrekking op de interactie tussen de cel en dat web in gezonde en zieke weefsels. Hoe wordt informatie uit de omgeving gedetecteerd, geïntegreerd en vertaald in een cellulaire reactie? Wat zijn de mechanismen die bepalen of cellen overleven en groeien of juist sterven en of ze zich verplaatsen of juist op één plek blijven? Hoe reageren cellen op veranderingen in hun omgeving, zoals een anders samengestelde extracellulaire matrix, de aanwezigheid van andere celtypen, en blootstelling aan schadelijke chemicaliën (wat in de ogen van de cel een medicijn vaak is)? Reageren zieke cellen

anders dan gezonde cellen en hoe kunnen we deze kennis vertalen in therapeutische strategieën? In de loop der jaren hebben wij een serie modelsystemen ontwikkeld om deze vragen te onderzoeken, variërend van relatief eenvoudige celculturen tot meer complexe weefselkweek modellen tot diermodellen. We gebruiken deze modellen om fundamentele mechanismen van signalering te ontrafelen maar ook om nieuwe targets voor medicijnen te identificeren. Samenwerkingen met engineers, fysici, chemici en pathologen zijn aangegaan om nieuwe experimentele modellen te bouwen, de mechanica van weefsels in die modellen te integreren, en de klinische relevantie van veelbelovende resultaten te analyseren.

De cel in haar web integreert informatie uit de omgeving om te bepalen of ze zich al dan niet kan gaan delen. Zijn de juiste groeifactoren aanwezig en is de cel op de juiste manier gehecht aan de omgeving, dan kunnen nieuwe DNA-kopieën worden gemaakt en de celcyclus worden doorlopen. Ons werk tijdens mijn postdoc in het lab van Prof. Ken Yamada op het NIH en daarna in het lab van Prof. Arnoud Sonnenberg op het NKI-AVL, liet voor het eerst zien dat het type matrix-eiwit waaraan cellen zijn gehecht dit proces kritisch reguleert en we ontrafelden de cellulaire signaleringsroutes die daaraan ten grondslag liggen (19). Het matrix eiwit fibronectine bleek de celdeling vooral sterk te stimuleren. Dit is relevant omdat met name tijdens de embryonale ontwikkeling, bloedvatvorming, wondgenezing, en tumorgroei de extracellulaire matrix veel fibronectine bevat. Ik heb u eerder uitgelegd hoe cellen hechten aan matrix eiwitten via de integrine receptoren. Tijdens mijn promotieonderzoek aan de Radboud Universiteit Nijmegen bij Prof. Dirk Ruiters en Dr. Goos van Muijen, en eigenlijk al daarvoor tijdens een stage in het lab van Prof. Carl Figdor aan het NKI-AVL, begon de fascinatie over het feit dat allerlei verschillende integrines beschikbaar zijn om aan één en hetzelfde matrix eiwit te binden. Alsof wij zouden kunnen kiezen uit een setje verschillende voeten om over dezelfde stoep te lopen. Waarom? Ik heb later, in samenwerking met Prof. Arnoud Sonnenberg en Prof. Reinhard Fassler van het Max Planck

Instituut Martinsried, aangetoond dat cellen de architectuur van het cytoskelet en de manier waarop ze zich voortbewegen, kunnen controleren door een keuze te maken uit het repertoire beschikbare integrines (20,21). Tijdens dit werk in het NKI was de samenwerking met Prof. Jacco van Rheenen en Prof. Kees Jalink belangrijk en de vele, lange avonden aan hun confocale microscoop erg inspirerend.

Na mijn verhuizing naar Leiden heb ik dit werk voortgezet. Samen met het lab van Prof. Thomas Schmidt in het Instituut voor Natuurkunde in onze faculteit hebben we geïnvesteerd in het opzetten van technieken waarmee krachten die cellen uitoefenen op hun omgeving microscopisch kunnen worden geanalyseerd. Mijn promovendus Emrah Balcioglu, die vanuit Columbia University New York engineering expertise meebracht, was hiervoor belangrijk. Hij liet zien hoe de keuze voor een bepaald integrine de cel in staat stelt de oriëntatie van krachten op de omgeving te beïnvloeden en zo de architectuur van het cytoskelet te moduleren (22). De promovendus Olga Iendaltseva heeft dit werk voortgezet in een samenwerking met het lab van Prof. Christine Mummery van het Leids Universitair Medisch Centrum in de context van bloedvatvorming.

Maar hoe zit het nu met die integrines in tumorcellen? Met promovendus Stefan Huveneers, inmiddels zelf groepsleider aan de universiteit van Amsterdam, toonden wij aan dat de integrine signalering van grote invloed kan zijn op tumorgroei en therapieresistentie afhankelijk van de oncogene mutatie in de tumorcellen (23,24). Er is nu sterk bewijs uit weefselweek en diermodellen dat het integrine dat in onze proeven tumorgroei stimuleerde ook in andere soorten kanker uitgroei en therapieresistentie stimuleert, ofwel direct ofwel via een rol in de bloedvatvorming. Remmers gericht tegen dit integrine en andere familieleden zijn getest in klinische trials maar de resultaten zijn tot nog toe teleurstellend en toxiciteit is problematisch (25-28). Remmers van enzymen die geassocieerd zijn met de signalering door integrines, zoals focal adhesion kinase, lijken meer veelbelovend in de kliniek in combinatie

met chemo- of immuuntherapie (29,30). Succesvolle klinische implementatie van integrine remmers beperkt zich tot dusver tot immuun- of stollingsziekten waar integrines op T- of B-cellen of bloedplaatjes de target zijn. Heeft dit te maken met bereikbaarheid van de target? Het nog altijd beperkte begrip van de gereguleerde activiteit en signalering van integrines op verschillende celtypen in gezond en ziek weefsel helpt in ieder geval niet mee. Ook is er nog weinig gedaan aan het maken, testen, en optimaliseren van de farmacologie van small molecule integrine remmers. In de context van kanker, speelt een ander probleem ons parten dat vaak optreedt bij blootstelling aan medicijnen. De tumorcellen passen zich razendsnel aan en ontsnappen aan de behandeling. Werk van promovendi Hoa Truong en Jiangling Xiong in mijn groep, liet onder andere zien hoe tumorcellen zich kunnen aanpassen aan de afwezigheid van één klasse van integrines. De tumorgroei wordt zoals verwacht geremd maar de tumorcellen passen hun signaleringsroutes drastisch aan waardoor ze anders gaan bewegen. Dit leidt ertoe dat die kleinere tumoren onverwacht effectiever uitzaaien naar andere organen wat dus in feite de uitkomst van de ziekte kan verergeren (31).

We bestuderen momenteel deze belangrijke aspecten van de plasticiteit van tumorcellen verder. Wat zijn de cruciale knooppunten in het netwerk van signaleringsroutes voor het aanpassingsvermogen van tumorcellen. Hieraan werken nu promovendi Zi Wang en Bircan Coban. Hun werk focust op een eiwit dat Grainyhead is genoemd vanwege het effect dat deletie van dit gen in de fruitvlieg heeft. In de mens is Grainyhead van cruciaal belang voor de ontwikkeling van epitheelweefsel in allerlei organen omdat het de activiteit van heel veel belangrijke genen controleert. In tumoren is de rol van dit eiwit slecht begrepen maar wij verwachten dat dit zo'n cruciaal knooppunt kan zijn (32). We zien dat verschillende subtypen van borstkanker sterk verschillen in hun vermogen om te ontsnappen aan uitschakeling van integrines of behandeling met therapie en dit lijkt gelinkt aan het Grainyhead eiwit.

We hebben inmiddels in het hele genoom de duizenden genen in kaart gebracht waar Grainyhead aan kan binden in verschillende typen borstkanker. Ook hebben we voor die verschillende typen borstkanker modellen gecreëerd waarin we Grainyhead snel en effectief kunnen uitschakelen. Hiervoor gebruiken we de Crispr/Cas9 techniek, heel recent nog op een vervelende manier in het nieuws vanwege gebruik in menselijke embryo's wat, terecht, grote ophef veroorzaakte. Wij gebruiken deze techniek alleen voor experimentele modellen om signalering netwerken te ontrafelen die cruciaal zijn voor plasticiteit en inzicht te verkrijgen in de verschillen hierin tussen de verschillende typen borstkanker. We werken hiervoor samen met Prof. John Martens in het Erasmus MC in Rotterdam voor validatie in klinisch materiaal en met Prof. Jos Jonkers in het NKI-AVL waar geavanceerde diermodellen voor deze studies zijn ontwikkeld. Ook zullen de data die we genereren dienen als input voor computationele modellering in samenwerking met Dr. Joost Beltman in onze divisie, net als ik sterk geïnteresseerd in mechanismen van cel migratie (33). Ik verwacht dat dit werk nieuwe inzichten oplevert op het snijvlak tussen therapieresistentie en uitzaaiing van borstkanker, en kandidaat targets kan identificeren voor therapeutische interventie.

De zojuist genoemde therapieresistentie is een enorm probleem in de behandeling van kanker. Dit geldt bijvoorbeeld bij chemotherapie waarbij aangebrachte DNA-schade moet leiden tot het afsterven van de tumorcellen. Kort na mijn verhuizing naar Leiden ben ik samen met Prof. Bob van de Water, in onze Divisie een project gestart waarin wij wilden ontrafelen hoe cellen reageren op DNA-schade. Met een clubje onderzoekers bestaande uit postdoc Ram Siddappa en promovendi Louise von Stechow en Jordi Carreras-Puigvert, de laatste inmiddels groepsleider in het Karolinska Instituut, Stockholm hebben wij de robotica opgezet om genome-wide screens te doen op zoek naar genen die de reactie op DNA-schade reguleren. Dit deden we in stamcellen omdat hier, in tegenstelling tot tumorcellen, de signaleringsroutes niet gecorrumpeerd zijn. Door onze screens te integreren met genome-wide transcriptomics

en fosfo-proteomics in samenwerking met Prof. Leon Mullenbers en Dr. Harry Vrieling in het Leids Universitair Medisch Centrum en Prof. Jesper Olsen aan de Universiteit van Copenhagen, hebben we veel nieuw inzicht verkregen. Naast de verwachte activatie van factoren die schade in het DNA dienen te repareren werden compleet onbekende mechanismen geïdentificeerd (34-36). Stamcellen bleken een signaalroute die we Wnt noemen te activeren om p53-gemedieerde celdood te remmen en deden dat via een mechanisme dat in sommige tumoren door genetische mutatie permanent geactiveerd is (35). En wij ontrafelden een mechanisme waarmee tumorcellen zich kunnen beschermen tegen chemotherapie door tijdelijk de vertaling van RNA in eiwitten plat te leggen (36). Hier lopen nog vervolgonderzoeken met het van Attikum-lab in het Leids Universitair Medisch Centrum en met Prof. Dan Boffa van Yale Medical School die voor één van de door ons opgepikte genen liet zien dat dit selectief was gemuteerd in een therapieresistente tumor in een patiënt, wat onderstreept dat dit werk klinisch relevante mechanismen identificeert.

Sarcomen zijn een voorbeeld van tumoren die notoir chemoresistent kunnen zijn. De promovenda Zuzanna Baranski in mijn groep heeft in samenwerking met Prof. Judith Bovee en Prof. Pancras Hogendoorn van de afdeling Pathologie en Prof. Hans Gelderblom van de afdeling Klinische Oncologie in het Leids Universitair Medisch Centrum gezocht naar onderliggende mechanismen van deze resistentie. Genetische en farmacologische screens in osteosarcoma cellen hebben signaleringsroutes en kandidaat targets voor therapeutische interventie opgeleverd om resistentie te doorbreken (37-39). Promovenda Yvonne de Jong heeft een vergelijkbare aanpak toegepast op chondrosarcoma. Ook gevorderde prostaatcancer is zeer moeilijk te behandelen. In een EU-project, heeft de promovendus Veerander Ghotra in mijn groep samen met Prof. Ewa Snaar-Jagalska en Prof. Herman Spaink een model ontwikkeld om de verspreiding van tumorcellen in zebrafish embryo's grootchalig te bestuderen. De visjes zijn kort na geboorte piepklein en doorzichtig en zeer geschikt voor gebruik in automatische

microscopie. Veerander heeft samen met Hans de Bont, onze rots in de branding als het om analyse van microscopische beelden gaat, de software ontwikkeld om volautomatisch deze experimenten te analyseren. Door steeds een ander kandidaat target gen uit te schakelen ontdekten we dat deletie van het Syk eiwit verspreiding van de tumorcellen plat legde. In samenwerking met Dr. Gabri van der Pluijm in het Leids Universitair Medisch Centrum werden de bevindingen bevestigd in een muismodel en collega's Prof. Jenster en Prof. van Leenders van de Erasmus Universiteit, Rotterdam toonden een correlatie aan tussen het voorkomen van het Syk eiwit en progressie van prostaatkanker in patiënten (40). Syk-remmers die al gebruikt worden voor immuun-gerelateerde ziekten willen we verder testen en zouden onderzocht kunnen worden voor effectiviteit in prostaatkanker.

Veel van het werk aan cellulaire signalering is gedaan, en wordt nog steeds gedaan, in relatief eenvoudige tweedimensionale (2D) weefselkweeksystemen. Cellen worden daarbij als een dun laagje op een ondergrond van glas of plastic gekweekt. Dit experimentele model zal ook in de toekomst haar waarde behouden. Het is robuust en gemakkelijk te gebruiken voor zogenaamde "high-throughput" toepassingen in genetische of farmacologische screens. Zo kunnen snel nieuwe targets worden ontdekt die pathologische parameters reguleren (denk bijvoorbeeld aan een gen dat de snelle groei van kankercellen stimuleert) of nieuwe kandidaat medicijnen worden opgespoord die pathologisch gedrag van zieke cellen normaliseren. We weten echter dat cellen zich heel anders gedragen in zo'n 2D situatie dan in meer realistische 3D-omgevingen.

Voor mijn onderzoek was het opzetten van een medium-throughput 3D kweekstelsel belangrijk. Promovenda Hoa Truong heeft in 2012, in samenwerking met Jan de Sonnevile, destijds promovendus bij het Leids Instituut voor Chemie en inmiddels CSO van het Leidse bedrijf Life Science Methods, een methode opgezet voor het printen van cellen in een extracellulaire matrix. Met behulp van een robot worden nano-

liter druppeltjes met daarin tumorcellen in de matrix geprint om zo grote hoeveelheden mini tumoren te maken (41,42). Omdat we de positie van de tumortjes in x-y-z precies kunnen definiëren wordt analyse door geautomatiseerde microscopie eenvoudig en kunnen we veel verschillende medicijnen testen (41-43). We hebben deze aanpak onder andere ingezet om de eerder besproken mechanische interactie tussen tumoren en hun directe omgeving te bestuderen. Hoa Truong liet zien hoe een verandering in stijfheid van de omringende extracellulaire matrix de uitgroei van de tumoren sterk beïnvloedde. Andersom, liet promovendus Emrah Balcioglu zien hoe tumoren krachten uitoefenen op de omringende extracellulaire matrix en daardoor dit netwerk vervormen. Van dit experimentele systeem gaan we verder gebruik maken in een nieuw lopend project in samenwerking met Dr. Sylvia Le Dévédec waar onze promovenda Qiuyu Liu de cross-talk tussen mechanische aspecten van de tumor omgeving en de manieren van energie productie in tumorcellen onderzoekt. Ook zetten we dit systeem in voor een nieuw KWF-project waarin we in samenwerking met fysicus Prof. Thomas Schmidt in onze faculteit en Dr. Elisa Giovannetti, farmacoloog in het VU medisch centrum Amsterdam de impact van mechanische aspecten van de tumor omgeving op therapieresistentie in alveesklierkanker onderzoeken (44). Ik verwacht dat verder inzicht in de mechanische interactie tussen tumorcellen en hun omgeving nieuwe strategieën gaat opleveren om therapie resistentie en uitzaaiing te bestrijden.

Inmiddels passen wij de cel print technologie ook toe op een ander gebied, namelijk fibrose, een reactie op weefsel schade bedoeld om weefsels te repareren. Normaal gesproken neemt tijdens fibrose de hoeveelheid bindweefsel in een orgaan toe als resultaat van een ontstekingsproces totdat de schade hersteld is, of de wond genezen. Door de weefsel schade gaan immuun cellen cytokines produceren die de bindweefselcellen, ofwel fibroblasten, activeren en ertoe aanzetten om de normale extracellulaire matrix om te vormen tot een veel stijvere litteken matrix. U herkent dit als u een huidwondje hebt. Na herstel

van de schade stopt deze reactie. So far so good. Maar chronische weefselbeschade kan leiden tot een onomkeerbare fibrose die uiteindelijk tot orgaan falen kan leiden in bijvoorbeeld hart, long, of nier. Chronische fibrose is een belangrijke medische aandoening die een rol speelt in een grote verscheidenheid aan ziektes, waaronder auto-immuun ziektes en het treedt ook op bij kanker waar de tumor op een chronische wond lijkt. Met een investering van een biotech bedrijf proberen we uit of ons model gebruikt kan worden voor het meten van de excessieve omvorming van de matrix door fibrotische fibroblasten en of dit kan worden ingezet voor de ontdekking van anti-fibrotische geneesmiddelen.

De door ons ontwikkelde cel print methode maakt het ook mogelijk om communicatie tussen verschillende celtypen heel gestructureerd te onderzoeken. We kunnen daarvoor allerlei celtypen die een rol spelen in de omgeving van de tumor op gedefinieerde afstand van de mini-tumortjes printen en de interactie met de microscoop volgen. Promovendus Emrah Balcioglu heeft dit toegepast op het gebied van tumor angiogenese, het vermogen van tumoren om bloedvaten aan te trekken. Hij ontwikkelde microscopie en bijbehorende analyse software om te bepalen hoe ver tumoren de omringende matrix reorganiseerden. Vervolgens liet hij zien dat bloedvat cellen de gereorganiseerde matrix waarnemen (ofwel “voelen”) en erop reageren door naar de tumor toe te bewegen. Zijn onderzoek toonde aan dat de tumor op afstand bloedvatvorming zou kunnen sturen door krachten op de matrix uit te oefenen (43). Vergelijkbare experimenten doen we nu in de context van tumor immunologie. Het immuunsysteem is in staat tumorcellen te herkennen als vreemd en deze op te ruimen. Tumoren weten zich echter te verschuilen en ontsnappen aan het immuunsysteem. Celtherapie waarbij geactiveerde immuun cellen worden toegediend of medicijnen die het ontsnapingsmechanisme van de tumor platleggen worden soms met succes toegepast maar werken soms ook helemaal niet. Het is niet goed bekend waarom dit zo is. Met een investering van een ander biotech bedrijf onderzoeken we de komende 4 jaar hoe medicijnen

het vermogen van immuun cellen om de tumor aan te vallen optimaal kunnen stimuleren. Naast zulke toegepaste wetenschap, zetten we ons model ook in om fundamentele vragen te onderzoeken over de impact van de tumor omgeving op de migratie naar de tumor - en het opruimen van de tumor, door immuun cellen.

Tot slot proberen we onze celprinting technologie te implementeren in zogenaamde organ-on-chip (OOC) -technologie. In deze nieuwe generatie van weefselkweekmodellen, kunnen meerdere celtypen uit een weefsel met elkaar communiceren en zorgt een systeem van heel kleine vloeistofstroompjes die actief worden rondgepompt (de “microfluidica”) voor continue perfusie van het weefsel (45). Binnen het Human Disease Model Technology Instituut participeren wij in een KWF high risk project en loopt een aantal beursaanvragen samen met technische universiteiten en bedrijven. Ik zie hier veel kansen voor verder fundamenteel onderzoek naar mechanismen van cel (adhesie) signalering en toepassing in geneesmiddel ontwikkeling. Ook hier zullen biomedische onderzoekers en ingenieurs moeten samenwerken om dergelijke modellen te ontwerpen en toegewijde technologie te ontwikkelen om hier ook relevante informatie uit te halen, zoals sensoren voor chemische en fysische parameters en (real-time) microscopie voor analyse van cellulaire signalering.

Ik ben mijn verhaal begonnen met de constatering dat wetenschappers in de 17e eeuw die voor het eerst de cel ontdekten veelal instrumentenmaker, observator, en tekenaar tegelijk waren. Een instrumentenmaker ben ik niet maar in de universiteit komen daar people management, onderwijs verzorgen, onderzoeksfinanciering binnen halen en bestuurlijke taken bij. Hoewel soms wat veel, resulteert dit in een afwisselend en boeiend geheel dat niet snel verveeld. Voor mijn onderzoek is deze universiteit een uitstekende plek. De vele interacties binnen de faculteit en met het academisch ziekenhuis op het terrein van engineering, fysica, biologie, chemie en pathologie zijn bijzonder gunstig voor ons biomedisch onderzoek. Ik heb ook

genoemd dat we samenwerken met het bedrijfsleven. De toenemende mate waarin nieuwe overheidsinstrumenten voor onderzoeksfinanciering afhankelijk worden gemaakt van cofinanciering door het bedrijfsleven is ongezond. Dat dit het maatschappelijk draagvlak voor de overheidsuitgave zou vergroten moge zo zijn - veel van het meest spannende onderzoek vindt plaats in een fase die voor bedrijven nog te ver van toepassing verwijderd is. Gelukkig is voor zulk fundamenteel onderzoek in de nieuwe NWO instrumenten ook ruimte. Overigens denk ik dat daar waar toepassing wel in zicht is, onder voorwaarde van heldere afspraken over ownership, samenwerking met het bedrijfsleven niet alleen financiering oplevert maar ook interessante nieuwe toepassingen van onze technologie stimuleert waar wij ons voordeel mee kunnen doen. Ik verwacht dat met het alsmaar groeiende bioscience park Leiden steeds meer mogelijkheden in dit verband zal bieden.

10

Ik heb gedurende mijn verhaal de promovendi en postdocs die het echte harde werk doen genoemd. Ik ben hen allemaal bijzonder dankbaar voor hun inspanningen. Ik heb vaak in 1 enkele zin het jarenlange geploeter van een promovendus samengevat. Als troost haal ik graag een opmerking aan die mij is bijgebleven van mijn eerste internationale congres in Amerika waar ikzelf als promovendus naartoe ging. Hier gaf Prof. Mike Bishop een lezing - hij had de nobelprijs gekregen voor zijn ontdekking van het “proto-oncogen” – een gen dat bij mutatie een “oncogen” wordt dat kanker kan veroorzaken. Hij raadde ons aan ons te realiseren dat als de professor weer eens op tijd naar huis gaat terwijl de promovendus weer eens een avond door de microscoop moet turen, het de promovendus is die als eerste die spectaculaire ontdekking doet en de puzzel oplost. De hoogleraar hoort het pas de volgende dag – of uit de tweede hand; toch minder.

Ik herinner me mijn eigen tijd als promovendus en postdoc als een periode waarin je volledig ongestoord op je eigen onderzoek gericht kon zijn. Hiervoor ben ik Prof. Dirk Ruiter en Dr. Goos van Muijen, mijn promotor en copromotor, en Prof.

Ken Yamada en Prof. Arnoud Sonnenberg in wiens laboratoria ik als postdoc werkzaam was, dankbaar. Dit staat voor onze huidige generatie promovendi onder druk. Naast een pakket aan cursussen dat gevolgd moet worden is hun rol in de begeleiding van studenten sterk toegenomen. Onze opleiding biofarmaceutische wetenschappen is succesvol en heeft in de afgelopen 5 jaar een verdubbeling van het aantal studenten meegemaakt. Wij hebben als instituut een flinke slag geslagen om dit in goede banen te leiden maar het betrekken van al deze studenten bij praktisch experimenteel onderzoek met dure, ingewikkelde apparatuur in onze laboratoria is niet eenvoudig. Aan de hier aanwezige studenten en leden van de vereniging Aesculapius beloof ik dat ik mij zal blijven inspannen voor hoge kwaliteit onderwijs. We staan wel voor de uitdaging dat onderwijs te blijven integreren in lopend onderzoek en tegelijkertijd de promovendi en postdocs een onderzoeksomgeving te bieden waar ruimte en tijd is voor focus en concentratie.

Ik vrees overigens dat veel van de hier aanwezige PhD studenten mijn verhaal niet hebben kunnen volgen. De meeste komen namelijk uit zeer verre streken en spreken niet of nauwelijks Nederlands. Ik vind het erg boeiend om al die nationaliteiten en culturen bij elkaar te hebben en samen te laten werken in het lab. Hoewel er in Europa en ook in Nederland inmiddels een andere wind begint te waaien, denk ik dat het waardevol is als de universiteit zich kan blijven manifesteren als bolwerk van vrijheid, internationale samenwerking en uitwisseling van kennis. Het idee dat dit bijdraagt aan de samenleving is vast elitair, so be it.

Ik wil mijn verhaal eindigen met het bedanken van enkele collega's. Bob van de Water dank ik voor de prettige samenwerking de afgelopen ruim 10 jaar en je tomeloze inzet voor de afdeling en onze fantastische imaging infrastructuur. Hans de Bont en Sylvia Le Dévédec voor alle hulp bij de microscopie en de image analyse. Chantal Pont en Ine Tijdens, al zo lang houden jullie de afdeling draaiende. Ad Ijzerman, Laura Heitman en Gerard van Westen, voor de nieuwe samenwerkingen bin-

nen de nieuwe divisie. Hubertus Irth, je komst als wetenschappelijk directeur naar ons instituut was erg goed - je bracht niet alleen veel ervaring maar ook een positive vibe. Medewerkers van ons secretariaat en het LACDR bureau, dank voor de administratieve ondersteuning. Sara Cigna en collega's van LURIS voor de ondersteuning bij de diverse contracten. Onze onderwijs directeur Miranda van Eck, iedereen van het onderwijsbureau en alle docenten van biopharmaceutical sciences; veel dank voor jullie inzet om in alle hectiek het onderwijs goed en goed georganiseerd te houden.

Ik sluit af met dank aan het College van Bestuur van Universiteit Leiden en haar faculteit Wiskunde en Natuurwetenschappen voor mijn aanstelling als hoogleraar en het in mij gestelde vertrouwen.

Ik heb gezegd.

Noten

1. Pawson, T. (2004) Specificity in signal transduction: from phosphotyrosine-SH2 domain interactions to complex cellular systems. *Cell* **116**, 191-203
2. Thorner, J., Hunter, T., Cantley, L. C., and Sever, R. (2014) Signal transduction: From the atomic age to the post-genomic era. *Cold Spring Harb Perspect Biol* **6**, a022913
3. Yauch, R. L., and Settleman, J. (2012) Recent advances in pathway-targeted cancer drug therapies emerging from cancer genome analysis. *Curr Opin Genet Dev* **22**, 45-49
4. Vogelstein, B., Papadopoulos, N., Velculescu, V. E., Zhou, S., Diaz, L. A., Jr., and Kinzler, K. W. (2013) Cancer genome landscapes. *Science* **339**, 1546-1558
5. Yoshida-Noro, C., Suzuki, N., and Takeichi, M. (1984) Molecular nature of the calcium-dependent cell-cell adhesion system in mouse teratocarcinoma and embryonic cells studied with a monoclonal antibody. *Developmental biology* **101**, 19-27
6. Tamkun, J. W., DeSimone, D. W., Fonda, D., Patel, R. S., Buck, C., Horwitz, A. F., and Hynes, R. O. (1986) Structure of integrin, a glycoprotein involved in the transmembrane linkage between fibronectin and actin. *Cell* **46**, 271-282
7. Moser, M., Legate, K. R., Zent, R., and Fassler, R. (2009) The tail of integrins, talin, and kindlins. *Science* **324**, 895-899
8. Geiger, B., Bershadsky, A., Pankov, R., and Yamada, K. M. (2001) Transmembrane crosstalk between the extracellular matrix--cytoskeleton crosstalk. *Nat Rev Mol Cell Biol* **2**, 793-805
9. Huvneers, S., and Danen, E. H. (2009) Adhesion signaling - crosstalk between integrins, Src and Rho. *J Cell Sci* **122**, 1059-1069
10. Schwartz, M. A. (2001) Integrin signaling revisited. *Trends in Cell Biology* **11**, 466-470
11. Hynes, R. O. (2009) The extracellular matrix: not just pretty fibrils. *Science* **326**, 1216-1219
12. Raab-Westphal, S., Marshall, J.F., and Goodman, S.L. (2017) Integrins as Therapeutic Targets: Successes and Cancers. *Cancers* **9**, 110
13. Jansen, K. A., Donato, D. M., Balcioglu, H. E., Schmidt, T., Danen, E. H., and Koenderink, G. H. (2015) A guide to mechanobiology: Where biology and physics meet. *Biochim Biophys Acta* **1853**, 3043-3052
14. Hynes, R. O. (2002) Integrins: bidirectional, allosteric signaling machines. *Cell* **110**, 673-687
15. Brakebusch, C., and Fassler, R. (2003) The integrin-actin connection, an eternal love affair. *Embo Journal* **22**, 2324-2333
16. Engler, A. J., Sen, S., Sweeney, H. L., and Discher, D. E. (2006) Matrix Elasticity Directs Stem Cell Lineage Specification. *Cell* **126**, 677-689
17. Paszek, M. J., Zahir, N., Johnson, K. R., Lakins, J. N., Rozenberg, G. I., Gefen, A., Reinhart-King, C. A., Margulies, S. S., Dembo, M., Boettiger, D., Hammer, D. A., and Weaver, V. M. (2005) Tensional homeostasis and the malignant phenotype. *Cancer cell* **8**, 241-254
18. Vogel, V., and Sheetz, M. (2006) Local force and geometry sensing regulate cell functions. *Nature Reviews Molecular Cell Biology* **7**, 265-275
19. Danen, E. H., Sonneveld, P., Sonnenberg, A., and Yamada, K. M. (2000) Dual stimulation of Ras/mitogen-activated protein kinase and RhoA by cell adhesion to fibronectin supports growth factor-stimulated cell cycle progression. *J Cell Biol* **151**, 1413-1422
20. Danen, E. H., Sonneveld, P., Brakebusch, C., Fassler, R., and Sonnenberg, A. (2002) The fibronectin-binding integrins alpha5beta1 and alphavbeta3 differentially modulate RhoA-GTP loading, organization of cell matrix adhesions, and fibronectin fibrillogenesis. *J Cell Biol* **159**, 1071-1086
21. Danen, E. H., van Rheenen, J., Franken, W., Huvneers, S., Sonneveld, P., Jalink, K., and Sonnenberg, A. (2005) Integrins control motile strategy through a Rho-cofilin pathway. *J Cell Biol* **169**, 515-526

22. Balcioglu, H. E., van Hoorn, H., Donato, D. M., Schmidt, T., and Danen, E. H. (2015) The integrin expression profile modulates orientation and dynamics of force transmission at cell-matrix adhesions. *J Cell Sci* **128**, 1316-1326
23. Huveneers, S., van den Bout, I., Sonneveld, P., Sancho, A., Sonnenberg, A., and Danen, E. H. (2007) Integrin alpha v beta 3 controls activity and oncogenic potential of primed c-Src. *Cancer Res.* **67**, 2693-2700
24. Puigvert, J. C., Huveneers, S., Fredriksson, L., op het Veld, M., van de Water, B., and Danen, E. H. (2009) Cross-talk between integrins and oncogenes modulates chemosensitivity. *Mol Pharmacol* **75**, 947-955
25. Carter, A. (2010). Integrins as target: first phase III trial launches, but questions remain. *J. Natl. Cancer Inst.* **102**, 675-677
26. Hamidi, H., Pietila, M., and Ivaska, J. (2016) The complexity of integrins in cancer and new scopes for therapeutic targeting. *Br J Cancer* **115**, 1017-1023
27. Bell-McGuinn, K.M., Matthews, C.M., Ho, S.N., Barve, M., Gilbert, L., Penson, R.T., et al. (2011). A phase II, single-arm study of the anti-alpha5beta1 integrin antibody volociximab as monotherapy in patients with platinum-resistant advanced epithelial ovarian or primary peritoneal cancer. *Gynecol. Oncol.* **121**, 273-279
28. Linda, H., von Heijne, A., Major, E.O., Ryschkewitsch, C., Berg, J., Olsson, T., and Martin, C. (2009). Progressive multifocal leukoencephalopathy after natalizumab monotherapy. *N. Engl. J. Med.* **361**, 1081-1087
29. Infante, J.R., Camidge, D.R., Mileschkin, L.R., Chen, E.X., Hicks, R.J., Rischin, D., et al. (2012). Safety, pharmacokinetic, and pharmacodynamic phase I dose-escalation trial of PF-00562271, an inhibitor of focal adhesion kinase, in advanced solid tumors. *J Clin Oncol* **30**, 1527-33
30. Jiang, H., Hegde, S., Knolhoff, B.L., Zhu, Y., Herndon, J.M., Meyer, M.A., et al (2016). Targeting focal adhesion kinase renders pancreatic cancers responsive to checkpoint immunotherapy. *Nat Med.* **22**, 851-860
31. Truong, H. H., Xiong, J., Ghotra, V. P., Nirmala, E., Haazen, L., Le Devedec, S. E., Balcioglu, H. E., He, S., Snaar-Jagalska, B. E., Vreugdenhil, E., Meerman, J. H., van de Water, B., and Danen, E. H. (2014) beta1 integrin inhibition elicits a prometastatic switch through the TGFbeta-miR-200-ZEB network in E-cadherin-positive triple-negative breast cancer. *Sci Signal* **7**, ra15
32. Mlacki, M., Kikulska, A., Krzywinska, E., Pawlak, M., and Wilanowski, T. (2015) Recent discoveries concerning the involvement of transcription factors from the Grainy-head-like family in cancer. *Experimental biology and medicine* **240**, 1396-1401
33. Burger, G., Danen, E. H., and Beltman, J. B. (2017) Deciphering EMT regulatory networks in cancer through computational approaches. *Front. Oncol.* **7**, 162
34. Pines, A., Kelstrup, C. D., Vrouwe, M. G., Puigvert, J. C., Typas, D., Misovic, B., de Groot, A., von Stechow, L., van de Water, B., Danen, E. H., Vrieling, H., Mullenders, L. H., and Olsen, J. V. (2011) Global phosphoproteome profiling reveals unanticipated networks responsive to cisplatin treatment of embryonic stem cells. *Molecular and cellular biology* **31**, 4964-4977
35. Carreras Puigvert, J., von Stechow, L., Siddappa, R., Pines, A., Bahjat, M., Haazen, L. C., Olsen, J. V., Vrieling, H., Meerman, J. H., Mullenders, L. H., van de Water, B., and Danen, E. H. (2013) Systems biology approach identifies the kinase Csnk1a1 as a regulator of the DNA damage response in embryonic stem cells. *Sci Signal* **6**, ra5
36. von Stechow, L., Typas, D., Carreras Puigvert, J., Oort, L., Siddappa, R., Pines, A., Vrieling, H., van de Water, B., Mullenders, L. H., and Danen, E. H. (2015) The E3 ubiquitin ligase ARIH1 protects against genotoxic stress by initiating a 4EHP-mediated mRNA translation arrest. *Molecular and cellular biology* **35**, 1254-1268
37. Baranski, Z., Booi, T. H., Cleton-Jansen, A. M., Price, L. S., van de Water, B., Bovee, J. V., Hogendoorn, P. C., and Danen, E. H. (2015) Aven-mediated checkpoint kinase

control regulates proliferation and resistance to chemotherapy in conventional osteosarcoma. *J Pathol* **236**, 348-359

38. Baranski, Z., Booij, T. H., Kuijjer, M. L., de Jong, Y., Cleton-Jansen, A. M., Price, L. S., van de Water, B., Bovee, J. V., Hogendoorn, P. C., and Danen, E. H. (2015) MEK inhibition induces apoptosis in osteosarcoma cells with constitutive ERK1/2 phosphorylation. *Genes Cancer* **6**, 503-512
39. Baranski, Z., de Jong, Y., Ilkova, T., Peterse, E. F., Cleton-Jansen, A. M., van de Water, B., Hogendoorn, P. C., Bovee, J. V., and Danen, E. H. (2015) Pharmacological inhibition of Bcl-xL sensitizes osteosarcoma to doxorubicin. *Oncotarget* **6**, 36113-36125
40. Ghotra, V. P., He, S., van der Horst, G., Nijhoff, S., de Bont, H., Lekkerkerker, A., Janssen, R., Jenster, G., van Leenders, G. J., Hoogland, A. M., Verhoef, E. I., Baranski, Z., Xiong, J., van de Water, B., van der Pluijm, G., Snaar-Jagalska, B. E., and Danen, E. H. (2015) SYK is a candidate kinase target for the treatment of advanced prostate cancer. *Cancer research* **75**, 230-240
41. Truong, H. H., de Sonnevile, J., and Danen, E. H. (2012) WO 2012131000 A1: Method for obtaining a multicellular spheroid.
42. Truong, H. H., de Sonnevile, J., Ghotra, V. P., Xiong, J., Price, L., Hogendoorn, P. C., Spaink, H. H., van de Water, B., and Danen, E. H. (2012) Automated microinjection of cell-polymer suspensions in 3D ECM scaffolds for high-throughput quantitative cancer invasion screens. *Biomaterials* **33**, 181-188
43. Balcioglu, H. E., van de Water, B., and Danen, E. H. (2016) Tumor-induced remote ECM network orientation steers angiogenesis. *Scientific reports* **6**, 22580
44. Coppola, S., Carnevale, I., Danen, E. H., Peters, G. J., Schmidt, T., Assarafe, Y. G., and Giovannetti, E. (2017) A mechanopharmacology approach to overcome chemoresistance in pancreatic cancer. *Drug Resistance Updates* **31**, 43-51
45. Marx, U., Andersson, T. B., Bahinski, A., Beilmann, M., Beken, S., Cassee, F. R. (2016). Biology-inspired microphysiological system approaches to solve the prediction dilemma of substance testing. *ALTEX* **33**, 272-321

PROF. DR. ERIK H.J. DANEN



2018 - heden Professor Cancer Drug Target Discovery
2012 - 2017 Associate Professor LACDR (Tenured)
2006 - 2011 Assistant Professor LACDR (Tenure track)
1999 - 2005 Senior postdoc NKI-AVL Amsterdam
1996 - 1998 Postdoc NIH Bethesda MD
1991 - 1996 Promotieonderzoek Radboud UMC Nijmegen
1986 - 1991 Studie Biologie Radboud Universiteit Nijmegen

Prof. Erik Danen is opgeleid tot bioloog, met als specialisatie medische biologie (Radboud universiteit Nijmegen, Nederland). Hij promoveerde in de medische wetenschappen (Radboud UMC Nijmegen, Nederland). Na postdoc posities aan de National Institutes of Health, Bethesda MD, USA en NKI-AVL, Amsterdam, Nederland en een tenure track aanstelling in het Leiden Academic Center for Drug Research (LACDR), Universiteit Leiden, Nederland, is hij momenteel hoogleraar op het gebied van Cancer Drug Target Discovery binnen de divisie “Drug Discovery and Safety” van het LACDR. Zijn doel is om de complexe signalering tussen cellen en hun omgeving in weefsels te ontrafelen en daar waar deze signalering verstoord raakt bij ziekten, aanknopingspunten te identificeren voor therapie.

In zijn oratie richt Erik Danen zich op de verschillende soorten signalen die cellen in een weefsel context ontvangen en op basis waarvan zij hun identiteit en gedrag bepalen. Wat gaat hierin mis in zieke weefsels zoals kanker? Tumorcellen trekken zich niet alleen minder aan van hun weefsel context maar manipuleren ook hun omgeving om zo heel andere signalen te ontvangen die bijdragen aan de ziekte. De informatie uit de omgeving die cellen interpreteren is zowel chemisch als mechanisch van aard. De celbioloog werkt daarom steeds meer samen met de fysisch en ingenieur om modellen te bouwen waarin deze complexe processen onderzocht kunnen worden. De nieuwe mogelijkheden die dit biedt om de cel in haar web te vangen, te bestuderen en om targets voor therapie te ontdekken worden in deze oratie besproken.



Universiteit
Leiden