



Universiteit
Leiden

The Netherlands

Kankerrisiko's : kunnen we nog iets leren van de muis?

Steeg, H. van

Citation

Steeg, H. van. (2006). *Kankerrisiko's : kunnen we nog iets leren van de muis?*. Leiden: Universiteit Leiden. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/19601>

Version: Not Applicable (or Unknown)

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

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/19601>

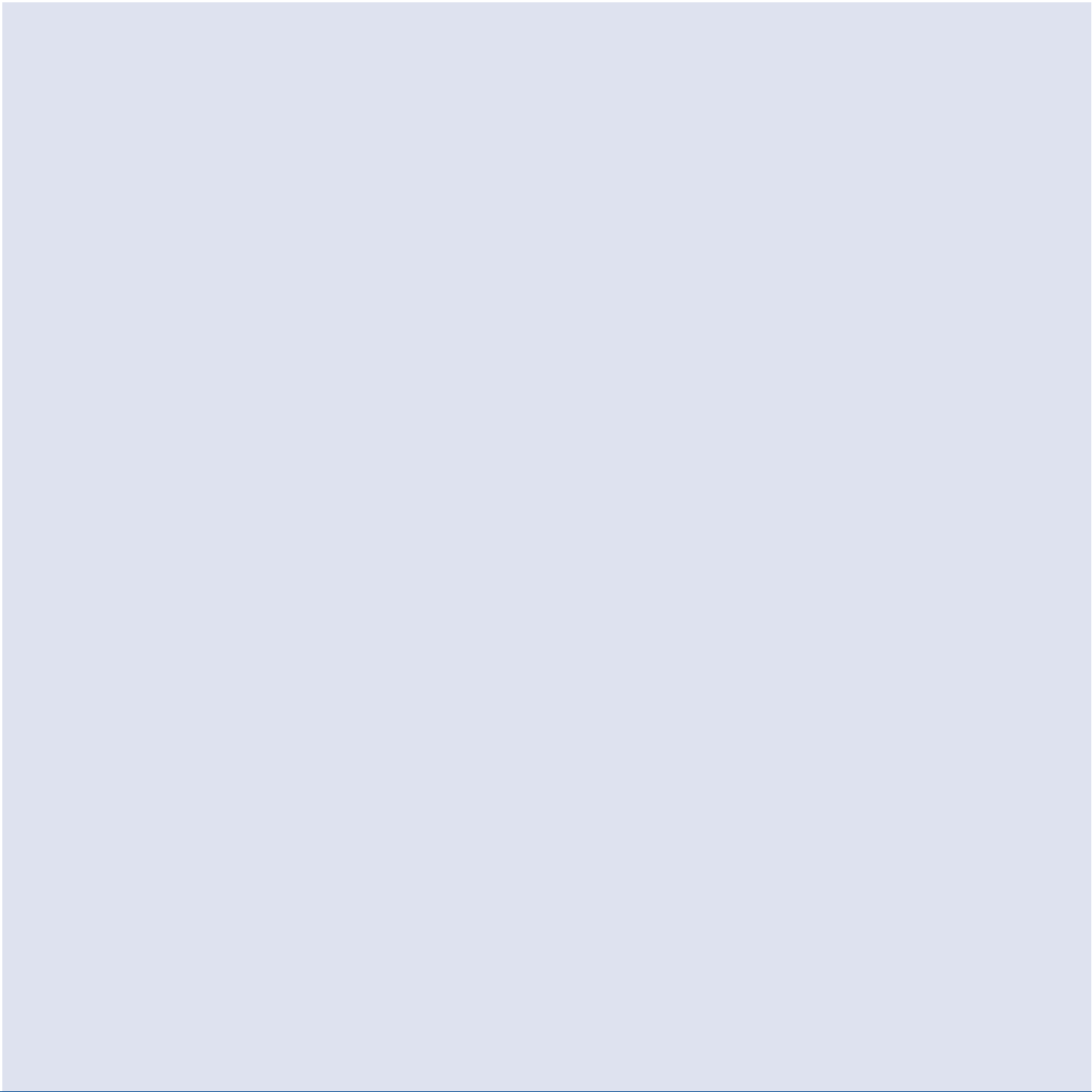
Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

Prof.dr. H. van Steeg

Kankerrisico's: kunnen we nog iets leren van de muis?



Universiteit Leiden



Kankerrisico's: kunnen we nog iets leren van de muis?

Oratie uitgesproken door

Prof.dr. H. van Steeg

bij de aanvaarding van het ambt van bijzonder hoogleraar op het gebied van de

Genetica van Chemische Carcinogenese

Vanwege het Rijksinstituut voor de Volksgezondheid en Milieu

aan de Universiteit Leiden

op vrijdag 10 november 2006



Universiteit Leiden

Mijnheer de Rector Magnificus, leden van de directie van het Rijksinstituut voor de Volksgezondheid en Milieu, leden van het Curatorium van deze bijzondere leerstoel, zeer gewaardeerde toehoorders.

Regelmatig zie ik op het 8 uur journaal in maanpakken gehulde milieubeambten twijfelachtig materiaal uit oude gebouwen slopen. De naoorlogse technologische - en chemische revolutie worden hiervoor verantwoordelijk gehouden. Ook de sterk toegenomen kanker incidentie wordt toegeschreven aan verhoogde blootstelling aan chemische stoffen.

Maar is het produceren van vele nieuwe chemische stoffen wel de werkelijke oorzaak van de inderdaad toegenomen geregistreerde kankerincidentie? Gedeeltelijk wel, maar vooral ook niet.

Veelal overleden mensen in het verleden aan infectieziekten, zoals difterie en cholera. Daarnaast vonden velen de dood door onbekende oorzaken. Het vermoeden bestaat echter dat kanker ook in het midden van de vorige eeuw een hoofddoodsoorzaak was. Het diagnosticeren van specifieke kankertypes was een 50-tal jaren geleden namelijk verre van accuraat.

Daarom, misschien ogenschijnlijk wat tegenstrijdig, luidt mijn stelling dat het vooral onze toegenomen gezondheid is, die het kankerrisico heeft doen stijgen. Deze gedachte wordt ondersteund als we bedenken wat de kankerincidentie in een land als Haïti is en wat de gemiddelde levensverwachting daar is, namelijk slechts 54 jaar. Ik heb me laten vertellen dat er in Haïti zelfs geen woord voor de ziekte kanker bestaat, het komt er namelijk niet of nauwelijks voor. Geen gezonde situatie dunkt me, een bevolking zonder kanker, die gemiddeld slechts 54 jaar

oud wordt. Dit in tegenstelling tot de Westerse populatie die alsmaar ouder wordt, maar wel als tol een verhoogd aantal kankergevallen betaalt. Kortom het is algemeen aanvaard dat kanker een aan ouderdom gerelateerde ziekte is.

Speelt blootstelling aan chemische stoffen dan geen of slechts een geringe rol? Ook dit kunnen we niet zomaar 1-2-3 beweren. Tegen mijn stelling pleit namelijk, dat door middel van het uitvoeren van dierexperimenteel onderzoek, we hebben kunnen aantonen dat chemische stoffen wel degelijk kankerverwekkend kunnen zijn.

Daarnaast waren de eerste resultaten uit epidemiologisch onderzoek, betrekking hebbend op beroepsexposities, ook niet bepaald geruststellend. Ik roep hierbij in herinnering de welbekende longtumoren bij asbest werkers en bloedtumoren bij aan benzeen blootgestelde fabrieksarbeiders. Een ander, minder bekend, voorbeeld is dat van arbeiders in horlogefabrieken, die de wijzers van horloges van fluorescerend materiaal hebben voorzien, zodat de consument ook in het donker kon zien dat men wederom te laat thuis was. Helaas bevatte dit lichtgevende 'goedje' Radium. Ontwikkeling van beenmergsarcomas bij deze fabrieksarbeiders vele jaren later was het trieste gevolg.

De angst voor humaan kankerverwekkende stoffen is, terecht overigens, heden ten dage nog steeds aanwezig. Hoewel? Echt bewezen kankerverwekkend voor de mens zijn slechts een handjevol stoffen, maar ongeveer 30 volgens de International Agency for Research on Cancer lijst, ook wel de IARC lijst genoemd. Daarnaast zijn een flink aantal stoffen waarschijnlijk kankerverwekkend voor de mens, omdat ze tumoren in proefdieren veroorzaken. De relevantie voor de mens van sommige van deze stoffen is niet altijd duidelijk. Blootstelling

in een dierexperiment in vergelijking tot de inname of blootstelling bij de mens zijn twee verschillende entiteiten.

Om u eens een voorbeeld te geven: benzo[a]pyreen is een stof waar mensen aan worden blootgesteld via de luchtwegen (roken, uitlaatgassen) en via voeding, gegrilde hamburgers, u weet wel. Bij muizen is een gangbare dosering 40 mg per kg lichaamsgewicht per week, gedurende het hele muizenleven, dat ongeveer twee jaar duurt. Ik heb voor de aardigheid eens zitten rekenen hoeveel hamburgers een persoon van 70 kg zou mogen eten, ik zou er dus zelfs nog een paar meer mogen hebben, om een vergelijkbare portie benzo[a]pyreen naar binnen te krijgen. Schrikt u niet, het zijn er 10.000 per uur en dat uw hele leven lang, wat waarschijnlijk niet lang zal zijn bij een dergelijke overmatige inname.

Blootstelling aan benzo[a]pyreen bij de mens gaat natuurlijk niet alleen via de hamburger, het voorbeeld lijkt hierdoor wat extreem, maar u zult begrijpen dat rechtgeaarde toxicologen over het algemeen niet spreken van kankerverwekkende stoffen. Liever spreken ze van kankerverwekkende concentraties van stoffen.

U zult zich afvragen waarom worden dieren aan dergelijke belachelijk hoge concentraties kankerverwekkende stoffen blootgesteld? Het liefst zouden we de blootstelling van mens en dier hetzelfde houden. Echter als samenleving hebben we afgesproken dat we slechts 1 extra kanker geval per 1 miljoen inwoners per nieuwe stof acceptabel vinden. Hierdoor zouden we, om enigszins statistische power te krijgen, een experiment moeten uitvoeren met vele miljoenen dieren per verdachte stof. Dit is natuurlijk absurd, niet te betalen en kan als zodanig ook niet worden uitgevoerd.

Hoe moeten we dit dan wel aanpakken? Om het aantal proefdieren te “beperken”, ik heb hier overigens het woord “beperken” tussen aanhalingstekens staan, worden 500 ratten en 500 muizen blootgesteld aan een verdachte stof. De hoeveelheid van de stof wordt zo gekozen dat de dieren deze nog net hun hele leven kunnen verdragen. Dit wordt ook wel de Maximale Tolereerbare Dosis (MTD) genoemd. Verder worden getest een halve en een kwart van de MTD dosis, toch nog goed voor een slordige 2.500 humane hamburgerequivalenten per uur!

Buiten dat dergelijke testen erg dieronvriendelijk zijn, zult u niet verbaasd zijn dat de uitkomst ervan vaak lijdt tot chronische toxiciteit, met alle gevolgen van dien. Frequent zal de uitkomst zijn dat een stof ogenschijnlijk kankerverwekkend is. Deze stoffen heten in de “tox-mond” vals positieve knaagdiercarcinogenen. Een bekend voorbeeld hiervan is sacharine, wat blaastumoren in muizen veroorzaakt. Echter meer dan veertig jaar ervaring met expositie van diabetespatiënten aan artificiële zoetstoffen, heeft nog nooit een verhoogd kankerrisico bij deze patiënten kunnen aantonen. De maximale blootstelling in de dierexperimenten was omgerekend voor de mens ongeveer 1200 zoetjes per dag. Onbegrijpelijk dat knaagdieren dit nog lusten!

Het zal duidelijk zijn dat de chronische 2 jaar durende dierproef geen goede benadering is voor het vaststellen van kankerverwekkende eigenschappen van chemische stoffen. Kortom, de chronische knaagdiertest is op zijn minst gezegd ongelukkig en is duidelijk aan vervanging toe. Hoe nu verder?

Enerzijds willen we natuurlijk accurate risicoanalyses uitvoeren, anderzijds het proefdiergebruik verminderen. Een

mogelijkheid om aan deze beide randvoorwaarden te voldoen, deed zich voor bij het beschikbaar komen van technieken waarmee we muizen genetisch konden veranderen. Het idee was: door genetische veranderingen aan te brengen in de muis, maken we het dier gevoeliger voor kankerverwekkende stoffen. Hierdoor zou je theoretisch de dieren aan lagere, meer voor de mens relevante, concentraties van stoffen kunnen blootstellen en door de toegenomen gevoeligheid zouden minder dieren nodig zijn om dosis-effect-relaties van stoffen op te sporen.

Maar hoe doe je dat? Hoe maak je muizen gevoeliger voor kankerverwekkende stoffen? Kanker is een ziekte waarbij ons erfelijk materiaal, het DNA, is aangetast. We weten inmiddels dat vele honderden genen, individuele eigenschappen in de cel, kunnen bijdragen aan het ontstaan van kanker. Kanker is een geschakeld proces, dat wil zeggen er zijn meerdere stappen voor nodig om een normale cel in een tumorcel te veranderen of wel te transformeren.

Globaal zijn er twee verschillende types van eigenschappen onder de kankergelateerde genen bekend: genen die in de verdediging werken en het ontstaan van tumoren onderdrukken, deze worden tumorsuppressorgenen genoemd. Daarnaast zijn er ook de aanvallers, die actief een cel tot kankergroei (transformatie) kunnen aanzetten, deze noemen we oncogenen.

Door nu of een verdediger uit te schakelen of een extra aanvaller in te brengen kan er gescoord worden, net als in een voetbalwedstrijd. Scoren in het geval van mijn betoog betekent dat een cel een eerste stap zet tot kwaadaardige verandering. Een proces dat we initiatie noemen. In de te volgen beeldspraak is de stand nu 1-0, maar de wedstrijd is nog zeker niet verloren. Voor het bruikbaar maken van muismodellen als alternatief voor de

chronische 2 jaar durende kankertest kan het natuurlijk niet zo zijn dat de dieren al tumoren ontwikkelen voordat er blootstelling aan stoffen heeft plaatsgevonden. Of te wel het is niet wenselijk dat de muis al met 10-0 achter staat voordat de “scheids” heeft gefloten voor de aanvang van de wedstrijd. Ook heeft het geen zin de verdediging van Spakenburg aan te passen als deze tegen Ajax speelt, hoewel?

Het komt dus erg nauw om een gebalanceerd team in het veld te brengen, waarin wijzigingen in de achterhoede of de aanval op delicate wijze de uiteindelijke uitslag zullen bepalen. Is een dergelijke missie wel uitvoerbaar zult u zich afvragen? Bestaan er mogelijkheden om het genenpakket van de muis dusdanig te wijzigen dat tumorfvorming uitsluitend afhankelijk is van blootstelling aan een kankerverwekkende stof?

De meeste genetische veranderingen in tumorsuppressorgenen en oncogenen leiden tot muismodellen met een snelle en verhoogde tumorfvorming al zonder blootstelling aan (kankerverwekkende) stoffen. Deze modellen zijn dus niet echt geschikt als vervanging voor de chronische kankertest.

Echter in samenwerking met medewerkers van de Universiteit Utrecht en de Erasmus Universiteit hebben wij op het RIVM, als een van de eerste groepen ter wereld, toch een dergelijk muismodel weten te vervaardigen. In dit verband wil ik de gouden handjes van Annemieke de Vries en Conny van Oostrom, mijn medewerkers van het eerste uur, hier zeker niet onvermeld laten.

Op aanraden van professor Hoeijmakers van de Erasmus Universiteit hebben we de Xpa muis gemaakt. Deze muis heeft alle kenmerken van humane patiënten met Xeroderma pigmentosum (XP). Deze hebben een meer dan 1000-voudig

verhoogde kans voor het ontwikkelen van zonlichtgeïnduceerde huidtumoren. De reden hiervoor is dat XP patiënten, dus ook ons Xpa model, een essentieel DNA herstelsysteem missen: het Nucleotide Excisie Herstel (NER). Hierdoor zullen bij blootstelling aan DNA beschadigende stoffen of straling de genen van de XP patiënt gemakkelijk beschadigd raken, bijvoorbeeld na blootstelling van de huid aan zonlicht.

Algemene DNA schade zal leiden tot het inactiveren van tumorsuppressorgenen en het activeren van oncogenen. Hierdoor zal het kankerproces worden versneld en dit alleen wanneer er blootstelling is aan DNA beschadigende stoffen. In latere studies bleek het Xpa muismodel niet alleen voor UV- straling gevoelig, maar ook voor een breed scala aan echte humaan kankerverwekkende stoffen.

Laten we echter de Xpa muis met rust dan is deze niet te onderscheiden van zijn normale soortgenoten. Kortom, de Xpa muis lijkt ideaal om de chronische kankertest te vervangen.

Het Xpa model staat echter niet op zich zelf. Ook een aantal andere geschikte muismodellen werden, zowel in Amerika als ook in Japan, ontwikkeld. Een van deze modellen is het p53 model, een muis met een defect tumorsuppressorgen. Het p53 gen is het gen dat het meest beschadigd wordt aangetroffen in menselijke tumoren, vandaar de keuze voor dit gen. P53 zorgt er voor dat als een cel beschadigd is deze eerst door DNA herstelsystemen wordt gerepareerd, zodat er geen stappen gezet kunnen worden richting tumorvorming. Een andere functie van het p53 gen is de cel aanzetten tot zelfdoding (apoptose). Dit proces wordt ingezet wanneer een cel te veel DNA schade heeft opgelopen, en herstel hiervan zinloos dan wel gevaarlijk is geworden.

De andere twee bruikbare muismodellen bevatten geactiveerde oncogenen, de aanvallers in het team. In beide gevallen betreft het hier het *Ras* gen. Dit gen, eigenlijk is het een genfamilie, is betrokken bij het aanzetten van de cel tot deling via een proces dat signaal transductie wordt genoemd. Het gen wordt in vele verschillende menselijke tumoren in geactiveerde vorm aangetroffen.

Een 10-tal jaar geleden werd door de Amerikaanse organisatie “the International Life Sciences Institute” (ILSI) een validatie programma gestart, genaamd “Alternatives to Carcinogenicity Testing” (ACT). Verschillende muismodellen, waaronder ons Xpa model, werden hiervoor geselecteerd. Validatie vond plaats met zowel een aantal echt humaan kankerverwekkende stoffen, maar ook vals positieve knaagdiercarcinogenen en niet kankerverwekkende stoffen werden getest.

Alle vier modellen scoorden een dikke voldoende, wat er toe geleid heeft dat regulerende instanties zoals de Food and Drug Administration (FDA) in de Verenigde Staten, maar ook de Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP) in Europa een alternatieve carcinogeniteitstest verlangen voor het toelaten van farmaceutische producten op de respectievelijke markten.

Wat is hiervan de winst voor het accuraat schatten van kankerrisico's, maar ook in termen van het reduceren van proefdiergebruik en proefdierleed? Naar mijn smaak hebben het Xpa en p53 model de beste voorspellende waarde. Mijn mening wordt echter niet gedeeld door onderzoekers uit Japan, die uiteraard, zou ik haast willen zeggen, hun eigen “Ras” model tot winnaar hebben uitgeroepen. Wetende hoe een aantal van hun testen is uitgevoerd zou ik, in analogie met de

nomenclatuur van het door hen gebruikte gen, ze “rasoplichters” willen noemen, maar dit terzijde.

Ondanks dat de modellen goed bruikbaar bleken, werden toch een aantal kankerverwekkende stoffen gemist, wat natuurlijk een serieus probleem is. In het p53 model worden vooral kankerverwekkende stoffen gemist, die geen DNA schade geven. We noemen deze stoffen ook wel niet genotoxische carcinogenen of wel tumorpromoters. Gezien het werkingsmechanisme van het p53 gen komt dit niet geheel onverwachts. Het gen heeft namelijk als functie delend weefsel en cellen te beschermen tegen DNA schade. Tumorpromoters zetten cellen aan tot deling en zullen alleen een transformerend effect hebben op cellen, die al een DNA beschadiging hebben.

Iets wat Xpa cellen al in lage mate hebben zonder dat er sprake is van blootstelling. Misschien is dit de reden dat de klasse van niet DNA beschadigende kankerverwekkende stoffen wel in het Xpa model wordt gedetecteerd en niet in de andere in ILSI verband gevalideerde modellen. Dit aantrekkelijke idee verdient echter wel nader onderzoek.

De grootste winst ten opzichte van de klassieke 2 jaar durende chronische kankertest is dat de genetisch gemodificeerde muizenstammen, vooral het Xpa en p53 model, vrijwel geen vals positieve kankerverwekkende stoffen meer oppikken. Naast deze winst, die behaald is in het op accurate wijze voorspellen van de kankerverwekkende werking van stoffen, is er ook een behoorlijke winst geboekt als het gaat om het terugdringen van dierenleed. In dit verband moet ook zeker niet onvermeld blijven dat de gemiddelde test met genetisch gemodificeerde muizen wordt uitgevoerd met “slechts” 120 dieren in plaats van 500 dieren in de klassieke versie en de blootstellingstijd is 6 tot 9 maanden in plaats van 2 jaar.

Wederom heb ik hier het woord “slechts” tussen aanhalings-tekens staan, want 120 dieren voor het vaststellen van een zekere eigenschap van slechts 1 stof is in mijn optiek nog steeds veel te veel. Hoe kunnen we het proefdiergebruik en het daaraan gekoppelde dierenleed in carcinogeniteitstesten verder reduceren?

Zoals ik al eerder memoreerde kunnen we in bepaalde diermodellen zowel stoffen die DNA schade geven als ook de niet genotoxische stoffen detecteren. Verder bleken de diermodellen een voorkeur te hebben voor echte carcinogenen, de stoffen die bewezen kankerverwekkend voor de mens zijn. Ideale modellen dus om verder te ontplooien en nieuwe detectietechnieken op los te laten.

Het idee bestaat dat wanneer een cel wordt blootgesteld aan een kankerverwekkende stof, deze zich hiertegen zal verweren. We kunnen ons voorstellen dat als een stof DNA schade veroorzaakt, de cel haar defensiesystemen, de DNA herstelsystemen, de achterhoede, zal inschakelen. Ook de eerder genoemde protectiemechanismen, welke door het p53 gen geactiveerd worden zullen de cel bijstaan in het voorkomen dat de cel ontspoot en tot een kanker cel wordt. Van deze defensie systemen weten we inmiddels redelijk veel. Echter van de mechanismen die worden geactiveerd in de cel na blootstelling aan kankerverwekkende stoffen, die geen DNA schade geven, weten we veel minder. Toch kunnen we een breed scala aan stoffen met verschillende werkingsmechanismen detecteren in de door ons ontwikkelde modellen.

Aannemende dat elke stof of een klasse van verwante stoffen een specifiek afweermechanisme in de cel zal opwekken, dan zouden we in staat moeten zijn deze in de cel te detecteren. Onbekende stoffen, dus ook tumorpromoters, zullen hun werkings-

mechanismen dan verraden. Tot voor kort leek deze aanpak een utopie, echter door het beschikbaar komen van transcriptomics technologieën, is deze benadering binnen handbereik gekomen. We zijn nu in staat in een cel na blootstelling de moleculaire response op genniveau vast te stellen.

Het RIVM in samenwerking met de Universiteit van Amsterdam, Erasmus Universiteit, Universiteit Leiden en mijn huidige “deeltijd afdeling” Toxicogenetica binnen het LUMC zijn onlangs gestart kankerinitieerende mechanismen in de hier geschetste muismodellen vast te stellen met behulp van OMICS technieken. Het uiteindelijke doel zal zijn stofspecifieke genexpressieprofielen te ontrafelen. Responderende genen zullen als bio-markers worden gebruikt voor het ontwikkelen van nieuwe generatie muismodellen en ‘high trough put’ *in vitro* reporter testsystemen.

De samenwerking tussen het RIVM, met zijn meer toegepaste research, en de Universiteit Leiden met haar focus op innovativiteit en mechanisme-onderzoek, komt hiermee optimaal tot synergie. Het zal ons in ieder geval een enorme stap vooruitbrengen in het ontwikkelen van systemen voor het opsporen van kankerverwekkende stoffen. Ook zal deze benadering ons veel leren over de onbekende moleculaire routes, die door, vooral niet genotoxische, stoffen in targetcellen worden geïnitieerd.

Wat voor gevolgen zal deze aanpak hebben voor het besparen van proefdieren en wat zijn de gevolgen voor de betrouwbaarheid, waarmee we de specifieke eigenschappen van stoffen kunnen voorspellen? We hebben inmiddels kunnen vaststellen dat we veel minder dan 120 kankergevoelige muizen nodig hebben. Er zijn aanwijzingen dat we eigenschappen van

stoffen al met ongeveer 10 dieren kunnen vaststellen. Ook is gebleken dat de cellulaire respons na blootstelling al na een paar dagen is te meten in plaats van 6 tot 9 maanden of 2 jaar zoals in de klassieke test.

In theorie lijkt dit allemaal te kloppen, echter de praktijk wordt, zoals zo vaak in ons vakgebied, gedomineerd door wetten die ooit beschreven zijn door Murphy. Immers, na blootstelling aan een onbekende stof weten we niet wat het targetorgaan zal zijn. We zouden dus in theorie nu de transcriptionele veranderingen in alle organen van de muis moeten bepalen, dit zijn er vele. Een ervaren biotechnicus op het RIVM lukt het om maar liefst 45 verschillende organen en weefsels te isoleren uit een klein muisje. Ik geef het u te doen!

Vervolgens weten we ook niet of de vroege veranderingen op gen transcriptieniveau altijd een kankerverwekkende eigenschap van een stof zullen verraden. Zijn de veranderingen, die we vroeg meten niet omkeerbaar (reversibel) en als de blootstelling wegvalt, zullen de target cellen dan niet weer in hun normale doen (homeostase) terugkeren? Met andere woorden zullen we ooit in staat zijn om irreversibele kankerprocessen (Points of Departure) in een heel vroeg stadium te meten? De tijd zal het leren! Het is wel een enorme uitdaging dit de komende jaren verder uit te zoeken.

Naast blootstelling van intacte dieren, is het natuurlijk ook mogelijk kenmerken van stoffen te bepalen in cellen geïsoleerd uit bijvoorbeeld kankergevoelige muizen. Deze aanpak zal de komende jaren steeds meer in populariteit stijgen. Zouden we hier namelijk in slagen dan zouden we theoretisch het proefdiergebruik kunnen reduceren tot nul. Voor een dergelijke benadering is, zoals u waarschijnlijk weet, veel

politieke en daaraan onlosmakelijk verbonden ook veel financiële ondersteuning te verkrijgen. Het ontwikkelen van alternatieven voor dierproeven is uiteraard iets wat een ieder, vooral diegenen die dierexperimenteel onderzoek uitvoeren, verplicht is te doen.

Alleen verbaas ik me de laatste tijd nog al eens over wetenschappers die, wellicht op zoek naar financiële ondersteuning voor hun wetenschappelijke drift, ieder *in vitro* experiment uitroepen tot een alternatief voor een dierproef. Laten we hier duidelijk over zijn: een alternatief voor een dierproef is het ontwikkelen van een test of methode, die een nu gangbare, door regelgevende instanties opgelegde, dierproef doet vervangen, verminderen of verbeteren. Het aanpakken van de chronische bio-assay staat in deze context buiten iedere discussie lijkt me.

Terug naar de ontwikkeling van *in vitro* cellulaire testen voor carcinogeniteit. Zoals eerder gezegd bestaat de ontwikkeling van een tumorcel uit een geschakeld proces. Er zijn meerdere stappen nodig om van een normale of somatische cel te komen tot een ontspoorde tumorcel. In het geval van het ontstaan van darmkanker heeft bijvoorbeeld de toonaangevende wetenschapper Vogelstein laten zien dat ongeveer 9 onafhankelijke genetische veranderingen nodig zijn, om van een normale darmepitheel cel te komen tot een full-blown kanker cel.

We weten ongeveer met welke frequentie 1 individuele eigenschap in een cel, al dan niet spontaan, kan veranderen. Hiervoor is een bepaalde tijd nodig. Dit wetende kan men berekenen dat knaagdiercellen, maar ook menselijke cellen, gedurende de normale levenscyclus, niet zoveel DNA schade kunnen oplopen, om verandering in 9 verschillende

tumorsuppressorgenen en/of oncogenen op te lopen. Een mogelijkheid is dat een verandering in een bepaald gen de kans voor het oplopen van een volgende genetische verandering in een volgend gen sterk verhoogt. Een dergelijke situatie noemen we ook wel een “mutator phenotype”. In het geval van een defect DNA herstelgen zou een dergelijke situatie kunnen ontstaan. Het Xpa gen is hiervan wellicht een voorbeeld.

Aan de andere kant zou het kunnen zijn dat de normale somatische cel niet de tumortargetcel is. In deze cellen zijn teveel genetische veranderingen nodig om tot een tumorcel te komen. De vraag ontstaat daarom: wat zijn de cellen in het intacte organisme, die het grootste risico lopen om een tumorcel te worden? Indien we deze in handen zouden kunnen krijgen, dan zouden dit de cellen bij uitstek zijn, om kankerverwekkende eigenschappen van stoffen *in vitro* te testen en daarmee het proefdiergebruik tot het uiterste te beperken.

In dit verband is het belangrijk te weten hoe individuele cellen tijdens de embryogenese ontstaan. De eerste cellen in een embryo, de embryonale stamcellen, zijn vrijwel identiek aan elkaar. Daarna zullen ze snel onafhankelijke specifieke functies gaan ontwikkelen. Dit proces, dat we differentiatie noemen, is nodig om later de verschillende organen, weefsels, enzovoort te kunnen aanmaken. In principe zijn de embryonale stamcellen een “schoolvoorbeeld” van potente tumorcellen. Ze hebben een delend vermogen, waar iedere tumorcel jaloers op is. Verder hebben embryonale stamcellen geen enkele vorm van weefsel specificiteit. Ik bedoel hiermee te zeggen dat embryonale stamcellen ongedifferentieerd zijn, iets wat ze ook gemeen hebben met de meest kwaadaardige kankercellen.

De initiële stamcel verwordt tot een terminaal gedifferentieerde

somatische cel, welke tijdens het verouderingsproces, al of niet door blootstelling aan chemische stoffen, weer in tegengestelde richting (de-differentiatie) een soort van embryonale stamcel wordt. In deze denkwijze zijn embryogenese en tumorgenese twee tegenovergestelde processen.

Voor het *in vitro* testen van de carcinogene werking van stoffen zal daarom de gedifferentieerde somatische cel de meest zuivere keuze zijn. Moet wel opgemerkt worden dat deze cellen waarschijnlijk te veel genetische veranderingen nodig hebben voor celtransformatie. Verder zijn deze cellen tot op heden niet of nauwelijks te handhaven buiten het intacte individu, of dit nu de mens of het dier is. Murphy, u weet wel!

Voor het testen van stoffen valt de keuze daarom al snel op cellen die we wel kunnen kweken *in vitro*. Veel gebruikte cellen zijn de tumorcellen zelf, al dan niet humane, primaire fibroblasten, maar ook de eerder genoemde embryonale stamcellen zijn populair. In mijn optiek zullen dergelijk celsystemen de primaire blootstelling en eigenschappen van stoffen op genniveau prima kunnen weergeven. Echter essentiële genetische veranderingen, nodig om het kankerproces te starten, hebben in deze cellen al voor een groot deel plaatsgevonden en zullen daardoor waarschijnlijk worden gemist. Het zal erg moeilijk zijn de 'points of departure' te meten in dergelijke cellen, want volgens mij zijn deze cellen al 'vertrokken', als u begrijpt wat ik bedoel.

Ik had het zojuist over embryonale stamcellen, maar sinds kort is het ook mogelijk zogenaamde adulte stamcellen te isoleren uit weefsels. Adulte stamcellen zijn in principe de moedercellen, die de intrinsieke eigenschappen van gedifferentieerd weefsel hebben, maar toch nog kunnen delen buiten het intacte

individu. Adulte stamcellen zijn in tegenstelling tot de embryonale stamcellen wel sterfelijk. Na verloop van tijd zullen ze stoppen met delen, ze missen namelijk een essentieel genproduct hiervoor, namelijk het telomerase.

In principe hebben ze als functie weefsels na beschadiging te herstellen. Er zijn sterke aanwijzingen dat dit type stamcellen de vermoedelijke targets zijn voor het carcinogenese proces. Naar mijn mening zijn dan ook op dit moment de adulte stamcellen het meest aantrekkelijk om te gebruiken voor proefdierlijke carcinogeniteitstesten. Het is echter extreem moeilijk om ze in handen te krijgen en om ze voor lange tijd goed te houden.

Als u nu denkt: fijn dat ze er nu bijna uit zijn, dan moet ik u wederom teleurstellen. De uitdaging gaat verder. Blootstelling aan stoffen is namelijk een ingewikkelde zaak. Sommige stoffen zijn direct werkend en zullen bijvoorbeeld *in vitro* dezelfde eigenschappen hebben als *in vivo*. De meeste stoffen echter worden, nadat een dier of mens er aan wordt blootgesteld, eerst verwerkt, gemetaboliseerd en vervolgens uitgescheiden. Organen als lever en nier spelen hierbij een belangrijke rol. Tijdens het verwerkingsproces kan dus een aanvankelijk ongevaarlijke stof worden omgezet in een kankerverwekkende stof. Het testen *in vitro* in cellijnen wordt hierdoor nog eens extra bemoeilijkt, omdat metaboliseringsprocessen niet of nauwelijks zijn na te bootsen *in vitro*.

Een aantal wetenschappers, vooral in de Verenigde Staten, grijpt dit probleem aan en veronderstelt dat het testen van bepaalde eigenschappen van stoffen, waaronder kankerverwekkende, *in vitro* helemaal niet mogelijk is. Misschien hebben zij gelijk, voorlopig hebben ze ook mijn twijfel aan hun zijde. Blijft over in een dergelijk scenario dat

wij als wetenschappers nog steeds de plicht hebben de bio-assay verder te optimaliseren, om zodoende in ieder geval tot vermindering en verbetering van proefdiergebruik te komen.

Dit zal hoog nodig zijn want op Europees niveau start binnenkort het REACH programma. REACH staat voor Registration, Evaluation and Authorisation of Chemicals. Hierin moeten in ieder geval ongeveer 30.000 stoffen die nu al op de Europese markt zijn getest worden. De verwachting is dat hieronder ook een flink aantal op kankerverwekkende eigenschappen onderzocht moeten worden.

Zoals gezegd zal het erg moeilijk worden hiervoor al het proefdiergebruik uit te bannen. We geven de moed echter nog niet op en zijn momenteel, in samenwerking met diverse Europese groepen, bezig cellen te verkrijgen, die wel in staat zijn *in vitro* stoffen om te zetten, zoals dat ook bij de mens gebeurt. Hiervoor willen we proberen om humane embryonale stamcellen te laten differentiëren tot rijpe levercellen. Deze zullen dan de intrinsieke eigenschappen bezitten van bio-competente cellen en zullen stoffen, op humane wijze, kunnen metaboliseren.

De vraag is natuurlijk wel in hoeverre komen deze cellen overeen met een 'echte humane' lever. Aan de andere kant zou het natuurlijk spectaculair zijn als we humane stamcellen *in vitro* kunnen laten differentiëren tot rijpe levercellen, dan kunnen we ongetwijfeld ook het proces van tumorgenese (de-differentiatie) in deze cellen nabootsen. Hierdoor wordt iedere blootstelling van dieren overbodig. We kunnen direct effecten voor de mens bepalen en dat is precies wat we willen: de proefdieren de wereld uit helpen. Het zal echter een zware klus worden dit te bereiken.

Tot nu toe heb ik u verteld wat de mogelijkheden zijn van genetisch gemodificeerde muizen en hun cellen voor het bepalen van kankerverwekkende eigenschappen van stoffen voor de mens. Er zijn echter nog wat andere aantrekkelijke toekomstige toepassingen, die ik u niet wil onthouden, bijvoorbeeld het ontwikkelen van 'muizen op maat'.

Een van de belangrijkste problemen binnen de toxicologie is de vertaalslag naar de mens van de risico's gemeten in proefdieren. Een muis, is geen mens roepen de regelgevers, daar is iedereen het wel over eens. Toch verwacht men van de wetenschapper dat deze humane risico's schat op grond van dierstudies. "Dat knaagt", letterlijk en figuurlijk.

Een groot probleem bij het vertalen van risico's naar de mens zijn de zogenaamde 'gevoelige' groepen. Ik bedoel hier niet mee de mensen die in tranen uitbarsten bij het zien van ontroerende films, maar eerder groepen van mensen, die gevoeliger zijn voor effecten na blootstelling aan stoffen. Iedereen kent de verhalen wel van de oma's die 110 worden en 2 pakjes sigaretten per dag rookten. Anderzijds hebben we de oma's die passief meerookten en al op hun 60-ste de "sigaar" waren. Een duidelijk verschil in gevoeligheid dunkt me. Kunnen we dit in kaart brengen? Zodat we risico's op individueel niveau, 'op maat' dus, kunnen voorspellen?

De belangrijkste genen betrokken bij het kankerproces kennen we voor een groot deel. In analogie met dat een "muis geen mens" is, kunnen we ook wel stellen dat "geen mens" gelijk is. Genen die ons moeten beschermen tegen kanker verschillen op zeer kleine details tussen individuen. We noemen dit polymorfismen. Mogelijk geeft het ene polymorfisme een betere bescherming tegen kanker dan een ander. Door nu naar

polymorfismen in genen te kijken, binnen de verschillende kanker gevoelige groepen, zouden we in staat moeten zijn om oorzakelijke verschillen op genniveau te vertalen naar toegenomen kankerrisico's na blootstelling aan stoffen.

De enige manier om causale relaties tussen genetische variaties en kanker te bepalen is deze genetische variaties, aangetroffen in de mens, na te bootsen in muizen. 'Humanized models' noemen we dit. In het kader van het 'Environmental Genome Project' van het NIH/NIEHS werken we hier nu aan.

Er bestaat een genetische variant bij de mens in het p53 gen, op positie 72 om precies te zijn. Een klein deel van de mensen is homozygoot voor proline 72, de rest van de mensheid is homozygoot voor arginine 72, of is heterozygoot. Er zijn epidemiologische aanwijzingen dat mensen die homozygoot zijn voor de proline variant een verhoogde kans hebben op het krijgen van allerlei verschillende tumor types.

Dit is natuurlijk belangrijk te weten. De passief meerokende oma, die op haar 60-ste al de sigaar was, had misschien wel de gevoelige genetische variant in haar p53 gen. Door dit van te voren vast te stellen kunnen bepaalde gevoelige groepen zich beter beschermen tegen ongewenste blootstellingen: het passief meeroken, wat minder hamburgers eten, om maar iets te noemen.

In samenwerking met de Erasmus Universiteit (dr. van der Horst) en verschillende Amerikaanse onderzoekers hebben we de verschillende p53 varianten die bij de mens voorkomen nagebootst in de muis. Op dit moment zijn we deze varianten aan het testen op verschil in kanker gevoeligheid na blootstelling aan stoffen. Dit ondermeer om te onderzoeken of

de gevonden epidemiologische associatie dierexperimenteel onderbouwd kan worden.

Op identieke wijze willen we ook subtiele verschillen in DNA herstelgenen aan een dergelijk onderzoek onderwerpen.

Naast dat we de *in vivo* gevoeligheid willen vaststellen willen we ook weten waar de verschillen in gevoeligheid door veroorzaakt worden. Wat is het moleculair mechanisme er achter? De effecten van de polymorfismen op cellulaire en moleculaire processen zoals celcyclus controle, apoptose en DNA herstel zullen hierbij in detail worden onderzocht. Ik ben voornemens een groot deel van dit onderzoek hier in Leiden te gaan uitvoeren.

Een ander probleem bij expositieproeven met muizen is dat de tumorspecificiteit bij de muis anders is dan die bij de mens. Sommige typen tumoren, belangrijk voor de mens, bijvoorbeeld borsttumoren, zijn in een muis niet of nauwelijks te induceren. Ook niet na blootstelling aan chemische stoffen. Ook ontwikkelen muizen bepaalde tumoren die niet erg relevant zijn voor de mens, zeker niet in relatie tot blootstelling aan stoffen. Zijn er nu geen slimme trucks te bedenken om humane kankerrisico's beter in kaart te brengen? In principe wel.

Binnen mijn groep is met name Annemiek de Vries hiermee bezig. Er worden specifieke tumormuismodellen ontwikkeld in samenwerking met het Nederlands Kanker Instituut (dr. Jonkers) en met het Massachusetts Institute of Technology (samenwerking met prof. Tyler Jacks). De vraag die we willen beantwoorden is: kunnen we blootstellingsrisico's meten in weefsels die voor de mens relevant zijn, maar in de normale muis niet of nauwelijks benaderbaar zijn? Bijvoorbeeld het borstweefsel.

Om dit te kunnen doen zijn zogenaamde conditionele muizen ontwikkeld. Hierin is, in ons geval, het p53 gen alleen gemodificeerd in het borstepitheel. Dus alleen deze cellen in de muis zijn gevoeliger voor het ontwikkelen van kanker al of niet na blootstelling aan stoffen. Naar mijn mening zijn dit zeer bruikbare modellen, niet alleen voor het testen van stoffen, maar ook bij het ontwikkelen van vroege markers voor tumorvorming en voor kankermechanisme-onderzoek. We kunnen namelijk in conditionele muizen in principe elk type tumor laten ontwikkelen, dus ook de meer humaan relevante, zoals borst, long, cervix en colon. De meest levensbedreigende dus.

Nu we dit kunnen, wat op zich al spectaculair genoeg is, zouden we vervolgens vroege kenmerken van weefsel-specifieke tumorvorming kunnen opsporen in bijvoorbeeld het bloed van deze conditionele muizen. Als dit mogelijk blijkt dan zal er een belangrijke doorbraak plaatsvinden voor de verschillende kankerscreeningsprogramma's. Moet u zich voorstellen dat het in de toekomst misschien wel mogelijk is om in een druppeltje bloed te zien of er zich mogelijk een tumor op een andere plaats in het lichaam ontwikkelt. Dit zal leiden tot minder belastende testen voor individuen, maar het zal ook tot gevolg hebben dat tumoren al in een zeer vroeg stadium ontdekt kunnen worden. Hierdoor zullen de vernieuwde kankertherapieën een grotere kans van slagen hebben.

Ik ben erg enthousiast over deze nieuwe mogelijkheden en denk dat deze aanpak succesvol wordt. De kans van slagen lijkt me in ieder geval groter dan de oplossing die ik laatst in de literatuur tegen kwam. Een Californische onderzoeksgroep heeft namelijk honden getraind om bij patiënten vast te stellen of deze een ontwikkelende borst of longtumor hebben. De honden gaan, in het vooruitzicht van voedselbeloning, voor de

patiënt zitten of liggen en hebben geen interesse voor kankervrije controles. Als u nu denkt, ik schaf mezelf ook zo'n getrainde hond aan, je weet maar nooit, dan komt u mogelijk toch bedrogen uit. Want in een andere studie, uitgevoerd aan de Universiteit van München, las ik dat mensen die een hond bezitten juist een verhoogde kans hebben voor het ontwikkelen van borsttumoren. Met andere woorden op het moment dat je je hond eindelijk zover hebt dat die netjes voor je gaat zitten, heb je meteen een ander probleem, waardoor je alsnog naar de landelijke controle kunt.

Concluderend en onder het motto van: "gelukkig heb ik van muizen meer verstand", zou ik willen voorstellen om carcinogeniteitstesten voorlopig maar in knaagdieren en cellen hiervan afgeleid te blijven uitvoeren. Door de muismodellen steeds maar weer te verbeteren zullen we in staat zijn iedere stof die kankerwekkend voor de mens is te traceren.

Als het gaat om verfijning en verbetering van het testen op carcinogeniteit in proefdieren, denk ik bijvoorbeeld aan het ontwikkelen van conditionele muismodellen met een defect in DNA herstel systemen. We zouden bijvoorbeeld het DNA herstelmechanisme alleen in de lever kunnen uitschakelen. Hierdoor kunnen we blootstellen aan heel lage doseringen, vergelijkbaar met de mens. Verstoring van homeostase is dan niet meer aan de orde, de behandeling zal niet belastend zijn voor het proefdier en effecten zullen waarschijnlijk al snel te meten zijn.

De nieuwe generatie muismodellen zullen we zeker ook gaan gebruiken voor het ontwikkelen van verbeterde diagnostiek. Door deze weg in te slaan zal de afstand tussen het pure researchwerk en de uiteindelijke toepassing in de kliniek

minder worden. Ik ben er van overtuigd dat de samenwerking tussen het RIVM en de Leidse Universiteit hiertoe een belangrijke bijdrage zal gaan leveren.

Zullen we kanker dan uiteindelijk kunnen uitroeien? Ik denk van niet. Zoals ik in het begin al zei is kanker bij de mens voor een deel te wijten aan het ouder worden zelf. Onze cellen produceren natuurlijke stoffen die ons DNA ook beschadigen. Langzaam in de tijd zullen de verdedigers zwakker worden en de aanvallers sterker, de uitkomst hiervan weet u, een gelijkspel bestaat niet.

Naast deze haast onvermijdelijke oorzaak spelen wel degelijk ook externe factoren een rol. Er zijn stoffen, maar ook straling, die wanneer de mens eraan wordt blootgesteld, zeker kanker zullen veroorzaken. Het is onze plicht deze op te sporen en blootstelling van de mens hieraan te vermijden. Voor nu zijn epidemiologische studies en het dierexperimenteel onderzoek nog van essentieel belang. Hopelijk kunnen we binnen korte tijd het proefdiergebruik voor dit type werk drastisch verminderen.

Wel moeten we altijd in gedachten blijven houden dat de kwaliteit van de risico-analyses hier niet onder lijden mag. Kortom, er wacht ons een indrukwekkende uitdaging!!

Aan het einde gekomen van mijn betoog wil ik gaarne een aantal mensen bedanken dan wel toespreken.

De directie van het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (het RIVM) wil ik bedanken voor haar vertrouwen in mij gesteld en voor de totstandkoming van deze bijzondere leerstoel in de “Genetica van Chemische Carcinogenese”. Het RIVM onderstreept hiermee dat de samenwerking met de

Leidse Universiteit op het gebied van risicoschatting van kankerverwekkende stoffen van essentieel belang is.

Voorts wil ik bedanken collega's en personen die een uitzonderlijke bijdrage hebben geleverd aan mijn benoeming.

Zeergeleerde De Mik, beste Gerrit. Niet meer tot de directie van het RIVM behorend wil ik je daarom persoonlijk bedanken voor de initiatieven die je hebt ondernomen om mij op deze positie te brengen. De ruimte die ik van je kreeg om met mijn “gehandicapte muizen” te mogen stoeien, stel ik nog steeds op prijs.

Zeergeleerde Opperhuizen, beste Antoon: ik ben je dank verschuldigd voor het feit dat jij binnen het RIVM het initiatief hebt genomen deze leerstoel te vormen. De combinatie van het werken op het RIVM en aan de Universiteit bevalt me bijzonder.

Zeergeleerde Benne, beste Rob: misschien heb je niet direct bijgedragen aan mijn benoeming, maar indirect wel degelijk. Je hebt mij de eerste kneepjes van het vak geleerd, vooral om op kritische wijze naar mijn eigen resultaten te kijken. Ik heb hier nog dagelijks profijt van. Ook jouw vlijmscherpe analyses op allerlei gebied, maar vooral ook als het gaat om bridge problemen, blijven me verbazen.

Zeergeleerde De Vries, beste Annemiek: met veel plezier kijk ik terug op de geweldige manier waarop we samenwerkten en nog steeds werken. Zonder jouw inbreng en inzet had ik het een stuk moeilijker gekregen.

Hooggeleerde Mullenders, beste Leon. Ik sta er steeds versteld van hoe gedreven jij met je vak, de wetenschap, bezig bent. Ik zie met veel plezier onze samenwerking tegemoet, ook die met je naaste medewerkers Bert van Zeeland, Harry Vrieling, Niels de Wind, Albert Pastink en vele anderen. Hopelijk zullen jullie snel aan mijn muizenlucht gewend raken en kunnen we een vruchtbaar consortium opbouwen. Door het binnenhalen van een aantal grote gezamenlijke projecten hebben we, wat mij betreft, de eerste stappen hiertoe gezet.

Hooggeleerde Hoeijmakers, beste Jan. Het is een eer met jou te mogen samenwerken. Jouw adviezen in de beginfase van het “muizenwerk” op het RIVM bleken goud waard. Tot op de dag van vandaag werken we nog intensief samen en niet zonder succes, getuige de vele gemeenschappelijke, vooral Amerikaanse, projecten. Ik wil hierbij ook jouw gehele team bedanken voor de meer dan plezierige samenwerking.

Zeergeleerde Van der Horst, beste Bert. Theoretisch behoort je tot het team van Jan Hoeijmakers, daar kon je tot voor kort je klok op gelijk zetten. Maar tijden veranderen, we kennen elkaar meer dan twintig jaar. Ik wil je daarom persoonlijk bedanken voor de uiterst vriendschappelijke en enthousiaste manier waarop we altijd op niveau hebben samengewerkt.

Hooggeleerde Van de Water, beste Bob. We kennen elkaar nog niet zo lang, maar de inmiddels opgebouwde samenwerking is zo intens en zo complementair dat het alleen maar beter kan worden.

Zeergeleerde Breit, beste Timo. Ook voor jou geldt dat we nog niet zo lang samenwerken. Echter de manier waarop jij met Bioinformatica bezig bent, samen met de mensen uit de andere

instituten in Leiden, Rotterdam en Bilthoven, stelt mij gerust in de uiteindelijke uitkomst.

Hooggeleerde Lohman, beste Paul. Leidenaar of RIVMer, het is mij om het even. Jaren geleden was jij, samen met Gerrit de Mik, de initiatiefnemer voor deze thans formele samenwerking tussen het LUMC en het RIVM. Ik ben je hiervoor zeer erkentelijk.

Zeergeleerde Beems, beste Dolf. Nooit heb ik zo een bescheiden patholoog getroffen als jij. Onbeschrijflijk van hoeveel waarde jij bent geweest voor al mijn “muizen dingen”. Een “dank je wel” is bijna een belediging.

Mijn collega's en medewerkers van Nederlands Vaccin Instituut en het RIVM, in het bijzonder Conny van Oostrom, wil ik dankzeggen voor de enorm plezierige en enthousiaste manier van samenwerken al die jaren.

Mijn familie, vrienden, kennissen: al voetballend, fietsend, bridgend, maar vooral gezellig zijnd, wil ik bedanken voor de voortdurende interesse die jullie in mijn gedoe hebben. Hierbij wil ik voor eens en voor altijd mijn excuses maken voor de vele keren dat ik niet aanwezig kon zijn bij de vele door jullie georganiseerde festiviteiten.

Mijn ouders wil ik op deze bijzondere dag speciaal bedanken. Jullie hebben mij in staat gesteld de eerste, o zo belangrijke, stappen in mijn carrière te zetten, jullie waren de basis waar het allemaal begon. Daarnaast houd ik zeer warme gevoelens over bij de manier waarop jullie me altijd enthousiast steunen en volgen bij alles wat ik doe.

Tenslotte, zonder dat ik iemand tekort wil doen, is mijn meeste dank verschuldigd aan mijn thuisfront, mijn geliefden....

Marion en Krista: indrukwekkend en hartverwarmend is de manier waarop jullie mij altijd, soms tegen beter weten in, steunen. Ik wou dat het soms wat meer zichtbaar was hoe belangrijk ik dit vind.

Ik heb gezegd.

Bibliografie

- Ames BN, Gold LS. (1990) Chemical carcinogenesis: too many rodent carcinogens. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 87, 7772-7776.
- De Vries A., Van Oostrom CTM., Hofhuis FMA, Dortant PM, Berg RJW, De Gruijl FR, Wester PW, Van Kreijl CF Capel PJA, Van Steeg H and Verbeek SJ (1995) Increased susceptibility to ultraviolet-B and carcinogens of mice lacking the DNA excision repair gene XPA. *Nature*, 377, 169-173.
- Van Steeg H, De Vries A, Van Oostrom CTM, Van Benthem J, Beems RB and Van Kreijl CF (2001) DNA repair-deficient Xpa and Xpa/p53^{+/-} knock-out mice: nature of the models. *Toxicol. Pathol.* 29S, 109-116.
- Jonkers J, Berns A. (2002) Conditional mouse models of sporadic cancer. *Nat Rev Cancer.* 2, 251-265.
- Storer RD, French JE, Donehower LA, Gulezian D, Mitsumori K, Recio L, Schiestl RH, Sistare FD, Tamaoki N, Usui Y and Van Steeg H (2003) "Transgenic Tumor Models for Carcinogen Identification: The Heterozygous Trp53 deficient and RasH2 Mouse Lines" *Mutat. Res.* 540, 165-176.
- Vogelstein B, Kinzler KW. (2004) Cancer genes and the pathways they control. *Nat Med.* 10, 789-799.
- Hoogervorst EM, Van Oostrom CTM, Beems RB, Van Benthem J, Gielis S, Vermeulen JP, Wester PW, Vos JG, De Vries A and Van Steeg H (2004) "p53 heterozygosity results in an increased 2 acetylaminofluorene-induced urinary bladder but not liver tumor response in DNA repair-deficient Xpa mice", *Cancer Res.*, 64, 5118-5126.
- Wijnhoven SWP, Zwart E, Speksnijder EN, Beems RB, Olive KP, Tuveson DA, Jonkers J, Schaap MM, van den Berg J, Jacks T, van Steeg H, de Vries A. (2005) Mice expressing a mammary gland-specific R270H mutation in the p53 tumor suppressor gene mimic human breast cancer development. *Cancer Res.* 65: 8166-8173.

In deze reeks verschijnen teksten van oraties en afscheidscolleges.

Meer informatie over Leidse hoogleraren:
Leidsewetenschappers.Leidenuniv.nl

PROF.DR. H. VAN STEEG



- 10 november 1982 Promotie op proefschrift getiteld The Regulation of Protein Synthesis in Neuroblastoma Cells after Infection with Semliki Forest Virus
- 1982-1983 Postdoctoral Fellow, Molecular Cell Biology, University of Utrecht, The Netherlands
- 1983-1986 Postdoctoral Fellow, Molecular Biology, University of Amsterdam, The Netherlands
- 1986-2003 Senior scientist, Toxicology, RIVM, Bilthoven, The Netherlands
- 2003-2005 Head Section Carcinogenesis, Mutagenesis and Ageing, RIVM, Bilthoven, The Netherlands
- 1 april 2005 Bijzonder Hoogleraar Genetica van Chemische Carcinogenese, Universiteit Leiden

Er zijn vele externe factoren die onze gezondheid op latere leeftijd nadelig kunnen beïnvloeden. Vooral de effecten van chemische stoffen die zullen leiden tot versnelde en vervroegde kankervorming hebben mijn bijzondere aandacht. Het ontwikkelen van geavanceerde modellen om kanker- verwekkende eigenschappen van stoffen op te sporen zie ik als missie binnen mijn onderzoek. Het genereren van kennis op het gebied van genetische veranderingen in kanker- gerelateerde genen staat hierbij centraal. Deze kennis wil ik aanwenden om alternatieve testen te ontwikkelen voor het opsporen van kanker- verwekkende stoffen. Het terugdringen, dan wel vervangen van het gebruik van proefdieren, zie ik hierbij als een extra stimulans.



Universiteit Leiden