



Universiteit  
Leiden

The Netherlands

## Kunst van het kiezen

Lohman, P.H.M.

### Citation

Lohman, P. H. M. (2002). Kunst van het kiezen. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/5330>

Version: Not Applicable (or Unknown)

License:

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/5330>

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

# **Kunst van het kiezen**

Rede uitgesproken door

**Prof. Dr. Ir. P.H.M. Lohman**

bij het afscheid van de Universiteit Leiden  
gehouden op 11 januari 2002.



Dames en Heren,

Op 25 april 1953 verscheen in het wetenschappelijk tijdschrift Nature het artikel “Molecular Structure of Nucleic Acids” van de engelse onderzoekers Watson en Crick [1], waarin zij voor het eerst de dubbel helix structuur van DNA, de drager van de genetische eigenschappen in cellen van levende organismen, in detail beschreven. Nu, bijna 50 jaar later, kan men geen krant of tijdschrift open slaan zonder geconfronteerd te worden met zaken als genen paspoorten, genetische modificatie van organismen, DNA onderzoek in de bestrijding van de misdaad, het kloneren van dieren, of zelfs mensen, etc.

In het midden van de vijftiger jaren was een dergelijke “hype” zeker nog niet aanwezig. DNA was interessant voor slechts een beperkte groep wetenschappers. De meeste aandacht ging in die tijd in de biochemie uit naar het mechanisme van de eiwitsynthese, vooral nadat de franse onderzoekers Jacob en Monod de rol van boodschapper RNA in de eiwitsynthese [2] en Nirenberg en Matthaei de genetische triplet code voor de aminozuren in eiwitten hadden gepostuleerd [3]. Toch was de Leidse Hoogleraar Jaap Cohen, de Directeur van het Medisch Biologisch Laboratorium - TNO in Rijswijk, het MBL, die de “kunst” verstond de keuze te maken om op grote schaal en in multidisciplinair verband onderzoek te gaan doen aan DNA. Deze multidisciplinaire benadering van het DNA onderzoek en het andere succesvolle wetenschappelijk werk op het MBL maakte dat het laboratorium in de wandeling “de school voor hoogleraren” werd genoemd. Een uitgebreide collectie aan Cohen’s discipelen is ook vandaag nog onder mijn toehoorders hier te vinden.

Dat ikzelf uiteindelijk de laatste leerling van Jaap Cohen zou worden was midden in de vijftiger jaren zeker niet duidelijk. In 1956 behaalde ik het HBS diploma en had voor mijzelf, tegen de zin maar niet tegengewerkt door mijn wijze ouders, de keuze gemaakt het avontuur op te zoeken en piloot te worden. Normaal zou een dergelijke zij stap van een 18 jarige schoolverlater geen onderwerp van een afscheidscollege zijn. Er is echter een gebeurtenis, die het waard maakt toch iets van dit avontuur te vertellen. Het betreft het waar gebeurde verhaal over de “operatie karnemelk”

Mijn opleiding tot piloot kreeg ik in de Tiger Moth op het vliegveld Hilversum, een vliegtuigje van voor de tweede wereldoorlog. Vergeleken met nu had het vliegtuigje een minimum aan instrumenten: een stuurknuppel, een gashendel voor de motor, een hoogte en snelheidsmeter en geen radio. De leerling en de instructeur zaten achter elkaar en de communicatie werd onderhouden door een apparaat dat er ongeveer uit zag als twee trechters verbonden met een slang en dat, anders dan een telefoon, duidelijk een eenrichtingsverkeer karakteristiek bezat: als je toegesproken werd kon je niets terugzeggen. Operatie “karnemelk” stond voor “hoe te handelen in noodsituaties”. De instructeur gaf de leerling de opdracht zo snel mogelijk en vol gas op te stij-

gen. Op een onverwacht ogenblik brulde de instructeur in het communicatie apparaat “karnemelk” en deed dan iets onduidelijks waardoor de motor uitviel. Het resultaat was verbluffend: eerst een enorme stilte en dan met toenemende vaart en in tolvlucht met de neus naar de grond. DE leerling piloot moet dan zo snel mogelijk allerlei soorten handelingen verrichten om het vliegtuigje weer onder controle te krijgen. Ook moest er snel een weilandje worden gevonden om - voor het geval de motor niet aanslaat - tegen de wind in een noodlanding te maken. Bij voldoende wind en als er koeien in het weiland staan is het vinden van de juiste windrichting niet zo moeilijk. Koeien staan instinctmatig altijd aan de hoge kant van de wind, omdat ze dan eventuele roofdieren het eerst kunnen ruiken. Je moet dus een eventuele landing inzetten aan de tegenovergestelde kant van waar de koeien staan. In de praktijk betekende dit dat, omdat de motor was afgeslagen, de koeien het vliegtuigje pas hoorden als je er vlak boven weer met loeiende motor naar boven ging. Waarschijnlijk begrijpt U nu waarom de operatie “karnemelk” werd genoemd. De boeren uit de omgeving van Hilversum kwamen regelmatig klagen, zoals bleek niet omdat de koeien “karnemelk” produceerden, maar omdat door het klagen een gratis biertje in de lokale herberg werd gekregen. De conclusies die zijn te trekken uit operatie karnemelk voor de rest van mijn verhaal zijn (1): in een noodsituatie leert men wel allerlei maatregelen te nemen om te overleven, maar er is geen tijd om aan de oorzaak van de ontstaan van noodsituatie te werken en (2) vijftig jaar geleden kon men met een biertje bij actiegroepen nog heel wat bereiken en kom daar nu maar eens om.

Na afkeuring als piloot vanwege een oogafwijking, ging ik studeren in Delft en kwam in 1960 voor mijn afstudeerproject terecht op het lab van Prof. Berend. Enkele jaren voordat ik als student bij Berends kwam, had een andere student, Arthur Rörsch, aan Berends voorgesteld de invloed van straling - in dit geval ultraviolet straling zoals dat voorkomt in zonlicht - na te gaan op de quantum mechanische en chemische stabiliteit van natuurlijke stoffen. Berends vond dat wel een goed idee en stelde voor experimenten te doen met bouwstenen van nucleïne zuren. In eerste instantie werd uracil, een van de bouwstenen van RNA, gekozen. Na bestraling van uracil in water werden door Rörsch irreversibele en reversibele chemische en fysische veranderingen in deze RNA bouwsteen gevonden. Rob Beukers zette als student de experimenten voort met bevroren oplossingen van de DNA bouwsteen thymine en in zijn proefschrift werd voor het eerst de pyrimidine dimeer beschreven: een koppeling van twee ringstructuren in nabijgeleden thymine moleculen door de bestraling met UV licht. Enige tijd later toonde Beukers de pyrimidine dimeer ook in UV bestraald DNA aan en hiermee werd voor de eerste maal aangetoond dat door straling schade in erfelijk materiaal kon worden aangebracht [4].

De ontdekking van de pyrimidine dimeer heeft aan de wieg gestaan van het openen van geheel nieuwe wegen van onderzoek en, met name in Nederland, tot baanbrekend onderzoek naar de relatie tussen het ontstaan van DNA schade, het herstel van DNA

schade en inductie van genetische afwijkingen - mutaties - in geslachtscellen en lichaamscellen van proefdieren en de mens. Vanwege de beschikbare tijd zal ik mij vandaag hoofdzakelijk bezighouden met de relatie tussen DNA schade, de vorming van mutaties en de rol van mutaties bij tumorvorming.

De vliegende start van het onderzoek naar de mogelijke relatie tussen door straling veroorzaakte DNA schade en kanker leidde ook tot toenemende bezorgdheid dat naast straling ook chemische stoffen waaraan mensen beroepsmatig, via voedsel of in het milieu worden blootgesteld mogelijk kankerverwekkend zouden kunnen zijn. Epidemiologische onderzoeken hadden hiervoor, reeds ver voor het DNA onderzoek mogelijk was, duidelijke aanwijzingen gegeven. In de Verenigde Staten leidde deze bezorgdheid reeds eind vijftiger jaren tot een serie opmerkelijke wettelijke maatregelen, die tot op vandaag de dag niet alleen in de USA, maar vrijwel over de gehele wereld nog steeds als maatgevend worden gebruikt voor het toelatingsbeleid van stoffen door overheden. De maatregelen staan bekend als de “Delaney clause”, genoemd naar de voorzitter van een Amerikaanse senaatscommissie James Delaney, die de wetgeving voor het toelaten van stoffen in bijvoorbeeld voedsel via het houden van “hearings” voorbereidde. De essentie van de “Delaney clause” was: “No substance can legally be introduced into the U.S. food supply unless there has been a prior determination that it is safe” [5]. Zo op het eerste gezicht is er met deze regelgeving niets mis: het regelt dat mensen ongewenst aan schadelijke - in mijn verhaal - carcinogene stoffen worden blootgesteld en het geeft een blootgestelde persoon, die gezondheidsschade heeft geleden, impliciet het recht van aansprakelijkheid. Zeker gezien de huidige opvattingen in de milieuproblematiek lijkt de “Delaney clause” van bijna 50 jaar geleden een keuze met een ver vooruitziende blik. Toch zal ik proberen aan te tonen dat de “Delaney clause” een hoog “karnemelk” gehalte heeft.

Volgens de “Delaney clause” moet men eerst bewijzen dat een stof NIET carcinogeen is voordat mensen er aan kunnen worden blootgesteld. Een dergelijke stellingname vereist dat er niet alleen betrouwbare testen zijn om de carcinogeniteit van stoffen vast te stellen, maar ook dat er methoden zijn om kwantitatief de mate van de carcinogeniteit van stoffen met elkaar te vergelijken. In het begin van de zestiger jaren was het scala aan beschikbare testen op carcinogeniteit van stoffen nog niet erg groot. Er was ook nog maar een beperkt inzicht in het mechanisme dat in mensen na blootstelling aan carcinogene stoffen leidt tot het ontstaan van tumoren. In feite waren alleen epidemiologische gegevens en omvangrijke, langdurige en kostbare carcinogeniteits-testen in proefdieren, chronisch blootgesteld aan de te testen stof beschikbaar. Men was echter in de veronderstelling dat het aantal carcinogene stoffen dat men zou vinden beperkt zou zijn. De schattingen van het aantal mogelijke stoffen door experts kwamen zelden boven 1% van het aantal te testen stoffen uit en verder was men van mening dat kon worden volstaan met het testen van alleen nieuwe, door mensen gemaakte, stoffen. Het was nu juist deze laatste aanname, die de Delaney clause een

“karnemelk” achtig karakter gaf en wel omdat door een dergelijk toelatingsbeleid gebaseerd op deze wetgeving de natuurlijk voorkomende stoffen in ons leefmilieu als veilig en dus als niet of minder carcinogeen worden bestempeld.

In de periode tussen 1960 en 1970 werden er steeds meer nieuwe inzichten verkregen over de relatie tussen het ontstaan van DNA schade door stoffen en straling, het herstel van DNA schade en - wanneer dat niet gebeurde - het ontstaan van permanente veranderingen in de genetische code - mutaties. De grootste impuls voor het begrip dat er een oorzakelijk verband bestond tussen DNA schade, het ontstaan van mutaties en de vorming van kanker, werd verkregen door het werk van Jim Cleaver [6]. Hij toonde voor het eerst aan dat cellen van mensen met het syndroom xeroderma pimentosum, waarvan de dragers overgevoelig zijn voor zonlicht, gestoord zijn in het herstel van DNA schade geïnduceerd door ultraviolet licht. Doordat deze DNA schades niet hersteld worden ontstaan in de aan zonlicht blootgestelde huid van deze patiënten tumoren.

Het onderzoek naar de aanwezigheid van mutagenen en carcinogene stoffen in ons leefmilieu kreeg pas echt wereldwijde aandacht, ook in de niet-wetenschappelijke pers, door het onderzoek van Bruce Ames, uit Californië, met een naar hem genoemde mutageniteitstest met de bacterie *Salmonella typhimurium*, waarmee op relatief gemakkelijke, goedkope en gevoelige manier de mutagene werking van stoffen kon worden aangetoond [7]. De Ames test leek het “ei van Columbus” te zijn voor regelgeving in de geest van de Delaney Clause, vooral nadat Ames na een eerste validatie met een beperkt aantal bekend carcinogenen tot de opmerkelijke publieke uitspraak kwam: “Mutagens are Carcinogens”. Er ontstond een ware “hype” in de wereld van het testen, spoedig gevolgd echter tot steeds toenemende twijfel over de interpretatie van de test resultaten in de vorm van gezondheidsrisico's. Met de kortdurende *in vitro* testen, zoals de Ames test, werden veel meer stoffen als mutageen - en daardoor potentieel carcinogeen - gevonden dan algemeen verwacht werd. In plaats van de verwachting dat ten hoogste 1% van de stoffen waaraan mensen blootgesteld worden potentieel carcinogeen zouden kunnen zijn, toonde “*in vitro*” testen, zoals de Ames test, aan dat tenminste 50% van de geteste stoffen mutagene activiteit vertoonde. Een andere verrassende waarneming was dat het percentage mutagenen in natuurlijke producten nauwelijks afweek van het percentage mutagenen in door menselijke handelen gemaakte chemische stoffen.

In ons laboratorium voor Stralengenetica en Chemische Mutagenese in Leiden hebben we ons eigenlijk altijd verre gehouden van het klakkeloos testen op de mutageniteit van stoffen in *in vitro* mutageniteitstesten. Wij probeerden ons te richten op de identificatie en bestudering van die DNA schades en mutaties in cellen, die mechanistisch gekoppeld konden worden aan het ontstaan van kanker in lichaamscellen of mutaties in geslachtscellen. Een voorbeeld hiervan is het door mijn voorganger Frits

Sobels ontwikkelde concept van de moleculaire dosimetrie van mutagenen en carcinogenen. Kort door de bocht gesteld houdt het concept van de moleculaire dosimetrie het volgende in: toon eerst maar eens aan dat potentieel mutagene stoffen in blootgestelde proefdieren of mensen het DNA in lichaamscellen inderdaad kunnen bereiken, voordat men zich zorgen gaat maken over eventuele schadelijke gezondheidseffecten. Het moleculaire dosimetrie programma van carcinogene en mutagene stoffen is tot voor kort een belangrijke peiler geweest van het onderzoek in ons laboratorium [8]. Het onderzoek werd geleid door o.a. mijn collega's Natarajan, van Zeeland, Vogel, Tates en Mullenders en komt er in het kort op neer dat er eerst in modelsystemen gekeken werd welke DNA schades, mutaties dan wel chromosoomafwijkingen door stoffen geïnduceerd worden, vervolgens of na blootstelling van proefdieren met dezelfde stoffen in de cellen van organen en weefsels overeenkomstige afwijkingen worden gevonden en tenslotte of de beschadigingen van die cellen in proefdieren leiden tot de vorming van mutaties in geslachtscellen of tumoren in andere organen. Het succes van ons moleculaire dosimetrie programma is niet alleen af te lezen aan het verschijnen van een groot aantal publicaties maar ook aan de langdurige sponsoring van het programma door het "Environmental program" van de Europese Gemeenschap. Ook industrieën toonden grote belangstelling voor deze fundamentele benadering van de risico analyse van de blootstelling van mensen aan belangrijke potentieel mutagene stoffen onder arbeidsomstandigheden. Zo heeft bijvoorbeeld ons laboratorium jarenlang gezamenlijk fundamenteel onderzoek gedaan met onderzoekers van Shell Research en onderzoekers van de Universiteit van Stockholm naar methoden voor risicoschatting van mensen blootgesteld aan de industrieel belangrijke stof ethyleenoxide [9].

Ondanks het succesvolle moleculaire dosimetrie programma voor een beperkt aantal belangrijke stoffen, bleef men voor het toelatingsbeleid van stoffen in het algemeen in het begin van de tachtiger jaren worstelen met het verschijnsel van het grote aantal positieve resultaten in "*in vitro*" mutageniteitstesten en "*in vivo*" carcinogeniteitstesten. Het merkwaardige is dat men eigenlijk zonder één mutageniteitstest of carcinogeniteitstest uit te voeren al had kunnen weten meer dat meer dan 50% van de geteste stoffen een positieve uitkomst zouden gaan vertonen in de meeste van de ontwikkelde "*in vitro*" testsystemen. James en Elisabeth Miller, twee chemici uit de USA, hadden er al sinds 1961 op gewezen dat biologische macromoleculen zoals DNA en RNA de chemische eigenschap hebben dat ze elektron donoren zijn. Mutagenen zijn over het algemeen stoffen, die graag elektronen accepteren - in het engels worden ze "electrophiles" genoemd. Pas na een presentatie van de Millers op een Gordon Conference in 1977 werd het belang van electrophiliciteit van mutagenen voor hun reactie met DNA ook voor veel niet-chemici pas echt duidelijk [10]. Toen daarna John Ashby uit Engeland publiceerde dat wij mensen in onze omgeving en via ons voedsel blootgesteld worden aan ongeveer 2 miljoen verschillende chemische verbindingen en dat daarvan ongeveer 50% - 1 miljoen dus - electrophiles zijn, was het 'hek van de dam'

[11]. In feite betekende dit in de praktijk dat wij mensen op het ruimteschip dat aarde heet worden blootgesteld aan een zee van potentiële mutagenen en niet, zoals de gangbare perceptie van de meeste mensen eigenlijk nog steeds is, aan slechts een beperkt aantal probleem stoffen. Natuurlijk is de hoeveelheid aan en de mutagene potentie van deze miljoen stoffen in ons milieu onderling sterk verschillend, maar in feite hebben bij het toelatingsbeleid van mutagene en carcinogene stoffen te maken maken met een “doos van Pandora” situatie en dat iets heel anders dan een ad hoc regulering van enkele stoffen omdat ze toevallig nieuw en door mensen gemaakt zijn.

De jaren tussen 1980 en 1990 kenmerkten zich door een stormachtige ontwikkeling in de kennis van het mechanisme van tumorvorming in mensen, zoals de ontdekking en karakterisering van oncogenen en tumorsuppressie genen, van genen betrokken bij de celcyclus regulatie en de isolatie en karakterisering van genen betrokken bij het herstel van DNA schade. Al deze nieuwe kennis heeft geleid tot betere medische methoden voor de genezing van kanker en tot een beter begrip waarom en in welke mate chemische stoffen en straling in onze leefmilieu mutageen dan wel carcinogeen kunnen zijn. De keuze van DNA herstelonderzoek als centraal thema voor onderzoek in een klein land als Nederland heeft ons geen windeieren gelegd. Begonnen in Delft en het MBL-TNO in Rijswijk, werd de samenwerking in het DNA herstel onderzoek begin 1970 verder uitgebouwd met de groep van Bootsma in Rotterdam, die van van der Putten binnen de faculteit W&N in Leiden, het laboratorium voor Moleculaire Carcinogenese van collega van der Eb en ons eigen laboratorium voor stralengenetica en chemische mutagenese. In 1973 werd de samenwerking op basis van een grant van de Europese Gemeenschap verder uitgebreid met een intensieve samenwerking met de groep van de MRC Cell Mutation Unit in Sussex onder leiding van collega Bridges. Deze grant van de Europese gemeenschap wordt nu al bijna 30 jaar telkens opnieuw toegekend en wordt beschouwd als een van de meest succesvolle fundamentele onderzoekslijnen binnen DGXII van de EEG. Het DNA herstel onderzoek was ook een van de belangrijke peilers van de onderzoeksschool Medisch Genetisch Centrum Zuid-West Nederland, het MGC, die Galjaard, Pearson, van der Eb en mijzelf in 1988 onder de bezielende leiding van de vader van het MGC, Dick Bootsma, hadden opgericht. Ons laboratorium voor stralengenetica en chemische mutagenese heeft enorm geprofiteerd van de intensieve samenwerkingsverbanden op het gebied van het DNA herstelonderzoek binnen het MGC en met de MRC groep. Wij waren in staat nu belangrijke vragen te beantwoorden zoals (1) welke stoffen of straling vormen DNA schades die niet hersteld worden of (2) welke schades in DNA vormen een grote belemmering in de vertaling van de genetische code in DNA via boodschapper RNA naar eiwitten. Een derde lijn van onderzoek betreft de bestudering van de relatie tussen de inductie van DNA schade, het herstel van DNA schade en geprogrammeerde cel dood of te wel apoptosis. Recent zijn succesvolle onderzoekingen in ons laboratorium gestart naar de identificatie en het werkingsmechanisme van eiwitten in een menselijke cel die betrokken zijn bij de eerste herkenning van belangrijke DNA schades. Verder hebben

we in de laatste 3 jaar een vliegende start gemaakt in het onderzoek naar de invloed van de aanwezigheid DNA schade op de replicatie van DNA en zetten we nieuwe en supergevoelige technieken uit het moderne genomonderzoek in voor een nog betere analyse van het werkingsmechanisme van mutagene en carcinogene agentia in proefdieren en mensen. Wij verwachten dat al dit onderzoek niet alleen wetenschappelijk interessant is, maar ook dat het kan leiden tot de maatschappelijk belangrijke identificatie van echte probleem stoffen in een zee aan potentiële carcinogenen in ons leefmilieu.

Wat zijn nu voorbeelden van probleem carcinogenen uit onze leefomgeving? Ter illustratie heb ik er voor U vandaag twee opvallende stoffen meegebracht. Nu hoeft niet onmiddellijk te schrikken dat ik hier een gevaarlijk experiment met U ga uitvoeren. Het zijn natuurlijke stoffen, die we allemaal kennen. Het eerste voorbeeld zit in deze lege fles. In de fles zit lucht en het is de zuurstof uit de lucht, die voor alle organismen inclusief de mens de meest omvangrijke continue blootstelling aan een buitengewoon krachtig carcinogeen veroorzaakt. Tijdens het metabolisme van zuurstof in ons lichaam en bij de afbraak van schadelijke stoffen in de lever worden uit zuurstof radicalen gevormd, die zeer gemakkelijk met het DNA in onze cellen kunnen reageren. Nu kunnen we met zijn allen natuurlijk 5 minuten lang de adem inhouden en dan hebben we het probleem van de carcinogeniteit van zuurstof even opgelost, maar dat is natuurlijk een ridicule oplossing. Het betekent echter wel dat we bij de beoordeling van de mate van carcinogeniteit van andere stoffen in ons leefmilieu de dosis, duur van de expositie en de carcinogene potentie moeten vergelijken met bijv. een stof als zuurstof. Met een miljoen electrophiles in ons normaal leefmilieu zal iedere keer weer bepaald moeten worden of men te maken heeft met een stof uit de probleem top honderd of met een stof met een gelijksoortige expositie en activiteit als honderdduizend andere stoffen in ons milieu.

Een tweede voorbeeld van een product met mogelijke probleemstoffen heb ik gisteren bij Albert Hein gekocht. Het is een pakje verse groenten waarop een label geplakt is met de tekst: "dit product is geproduceerd zonder gebruik te maken van insecticiden en is niet genetisch gemodificeerd". Over het al of niet genetisch gemodificeerd zijn van dit product zal ik de discussie deze week maar aan de commissie Terlouw overlaten. Dat dit product gekweekt kon worden zonder gebruik te maken van bestrijdingsmiddelen, betekent dat het gewas geselecteerd is op aanwezigheid van natuurlijke afweerstoffen tegen insecten vraat of bijv. schimmels. De groep van collega Koeman uit Wageningen toonde reeds lang geleden aan dat de meeste van de natuurlijke afweerstoffen in planten sterke mutagenen zijn, die op gewichtsbasis in mutageniteits-testen veelal 1000 maal en meer actief zijn dan door de mens gemaakte bestrijdingsmiddelen. Bruce Ames, die in 1970 nog het adagium "mutagens are carcinogens" postuleerde, betuigt zich in een artikel gepubliceerd in 2000 als spijtoptant voor deze simplificatie door te stellen dat: in ons voedsel zich op dagbasis 1,5 g aan - totaal 5000

tot 10000 verschillende - natuurlijke afweerstoffen bevinden met een veel grotere mutagene activiteit dan de 0,1 mg per dag aan door de mens gemaakte en in de landbouw gebruikte pesticiden [12]. In de praktijk betekent dit overigens niet dat het product met alleen natuurlijke afweerstoffen ongezonder zou kunnen zijn dan producten gegroeid in aanwezigheid van door de mens gemaakte insecticiden of pesticiden of omgekeerd. Planten bevatten van nature naast afweerstoffen ook veel anticarcinogenen en antimutagenen. Bovendien verdwijnt in een hoop gevallen de mutageniteit tijdens het wassen of bereiden van het uiteindelijke voedsel, maar dat geldt zowel voor de natuurlijke als voor door mensen gemaakte afweerstoffen. De conclusie die wel getrokken kan worden is, dat er geen gegronde redenen bestaat andere maatstaven aan te leggen bij het toelaten van natuurlijke mutagenen dan door mensen gemaakte bestrijdingsmiddelen, tenzij er andere redenen zijn, zoals bijv. een ecologische persistentie, om nieuwe stoffen niet toe te laten.

Deze twee voorbeelden van probleemstoffen tonen aan dat de kunst van het kiezen van welke stof wel en welke niet gereguleerd zou moeten worden, meer bepaald door de waan van het ogenblik dan door de feitelijke aanwezigheid van probleemstoffen in ons milieu. Zo rond 1990 begon men daarom ook aan andere maatregelen te denken dan alleen ad hoc, stof bij stof, benadering. Binnen de Europese Gemeenschap werd een nieuwe doelstelling in het "Europe against Cancer" programma geformuleerd. Deze doelstelling luidde als volgt: "To diminish the number of CANCER CASUALTIES by at least 15% by the year 2000 and by considerably more in the following decade as compared to the present trend". Peilers van het programma waren vermindering van de blootstelling van mensen aan belangrijke groepen carcinogene stoffen geïdentificeerd op basis van epidemiologische gegevens en de ontwikkeling en het toepassen van steeds betere medische methoden voor de genezing van kanker. Op basis van epidemiologische gegevens was bijvoorbeeld door Doll en Peto uit Engeland reeds gepostuleerd dat tot 30% van het aantal doden door kanker in mensen toegeschreven kan worden aan de rookgewoonte van mensen [13] en als men door goede voorlichting het rookgedrag van mensen zou kunnen veranderen men een groot effect zou kunnen bereiken. Zo te horen, net als voor de Delaney Clause, een simpele en rechtlijnige redenatie, die verstandig overkomt. De "karnemelk" in het EEG programma zit echter in de factor tijd waarin men verwacht dat er iets zal gebeuren. Het is nu 2002 en de 15% vermindering uit het EEG programma van 1990 is zeker nog niet bereikt. Dat kan o.a. worden toegeschreven aan het feit dat het niet zo gemakkelijk is rook, drink en eetgewoontes van mensen te beïnvloeden, maar toch is dat niet het enige wat in oenschouw genomen moet worden. Tijdseffecten behoren tot de meest verwaarloosde factoren in commissies die zich bezig houden met de evaluatie van kanker risico's [14]. Er zitten vele jaren tussen blootstelling aan een carcinogene stof - in het vakgebied de initiatie genoemd - en het ontstaan van maligne tumoren. Voor blootstelling aan ioniserende (röntgen) straling en de inductie van leukemie zit bijvoorbeeld ongeveer 5 jaar, tussen roken en het ontstaan van longkanker onge-

veer 20-30 jaar en voor tumoren die optreden op late leeftijd zit dikwijls 30-40 jaar tussen de initiatie en het manifest worden van de ziekte. Dit betekent bijvoorbeeld voor de relatie tussen roken en longkanker dat bij een vermindering van het rookgedrag wel een vermindering van longkanker op 50-60 jarige leeftijd wordt bewerkstelligd, maar dat niet de kans verminderd wordt dat men later in het leven alsnog kan doodgaan aan een ander type kanker. Bovendien is een periode van 10-12 jaar te kort om door een verandering in rookgewoonten een reductie in kanker te krijgen.

Er zijn nog veel meer andere tijdseffecten die bij de beoordeling van carcinogeniteitsrisico's een belangrijke rol spelen, maar in verband met de tijd zal ik mij tot nog één ervan beperken. Ongeveer 10 jaar geleden kwam ik in contact met collega Honderd van de afdeling Meet en Regeltechniek van de Universiteit Delft. De bestudering van tijdseffecten in de relatie tussen de start van een proces en het optreden van het uiteindelijke gewenste of ongewenste resultaat, is een belangrijk onderdeel van zijn onderzoek [15]. Uit zijn onderzoek blijkt dat tijdseffecten, zeker als het over meerdere jaren gaat veel complexer zijn dan men zo op het eerste gezicht zou verwachten. Het is niet mogelijk in deze voordacht diepgaand in te gaan op deze effecten, maar misschien kan ik met een simpel voorbeeld uit de dagelijkse leven, maar niet uit het kankeronderzoek, u duidelijk maken aan wat voor effecten men zoal zou moeten denken. Als op een drukke autosnelweg een auto plotseling moet remmen zal het een hele tijd duren voordat de honderdste auto daarachter ook moet remmen en omgekeerd: als de eerste auto weer gaat rijden duurt het een hele tijd voordat de honderdste auto weer de ruimte krijgt. Een dergelijk harmonica effect of oscillatie kan men ook verwachten bij een kanker interventie programma zoals voorgesteld in het EEG programma gepostuleerd in 1990. In andere woorden: er kan de paradoxale situatie ontstaan dat door preventie van blootstelling aan carcinogene stoffen het aantal doden aan kanker in de populatie op korte termijn eerder zal toenemen dan afnemen. De feitelijke afname zal dan pas na een veel langere tijd zichtbaar worden. Uiteindelijk zal er een verbetering optreden, maar op een ander tijdstip dan men op basis van de simpele relatie "minder blootstelling, minder kanker" zou verwachten.

Het zou kunnen zijn dat wat ik U vandaag verteld heb zou overkomen als een soort "doom" scenario, maar dat zou niet de juiste conclusie zijn. Wat ik heb geprobeerd heb aan te geven is dat in het complexe gebied van de kankerbestrijding het een hele kunst is om juiste en efficiënte regulerende maatregelen te kiezen. Een voorbeeld van mis regulering in de praktijk zijn bijvoorbeeld de aangescherpte eisen die enkele jaren geleden zijn voorgesteld voor de afscherming van apparaten voor de medische toepassing van ioniserende straling met als oogmerk het kanker risico te verminderen. Gezien de te verwachte zeer beperkte vermindering van het gezondheidsrisico voor mensen moet een eventuele implementatie van een dergelijke maatregel worden bestempeld als "dure flauwe kul". Men kan het vele geld dat hiermee gemoeid is beter gebruiken om andere en meer efficiënte maatregelen in de kankerbestrijding te

nemen, maar in de wereld van politiek en actiegroepen is het communicatiemiddel van dat tijdens mijn opleiding tot piloot de communicatie verzorgde en dat U eerder liet zien, in regelgeving nog steeds modern en de noodzakelijke twee-richting verkeer voor een inhoudelijke discussie een zeldzaamheid.

In het stoffen beleid zal naar mijn mening wel een nieuwe mentaliteit moeten ontstaan. Men zal een veel meer geïntegreerde benadering moeten kiezen gericht op probleem stoffen en niet blijven bij een ad hoc stof bij stof benadering. Het opstellen van bijvoorbeeld lijst van top honderd probleemstoffen op basis van de steeds toenemende kennis over het mechanisme van de tumorvorming verdient de voorkeur bij de door mij beschreven “doos van Pandora” situatie. Er zijn goede ontwikkelingen op dit gebied. Kortgeleden is er door een commissie van de Gezondheidsraad onder voorzitterschap van collega Notten een nieuw rapport “Integraal toxiciteitsprofiel” uitgebracht, waarin veel van dit soort overwegingen zijn terug te vinden.

Aan het einde van mijn lezing gekomen neem ik afscheid en begint de nieuwe toekomst van mijn afdeling in Leiden. Een aantal van U die mij goed kennen zullen misschien denken: “nu komt het, er zit vast nog wel wat karnemelk in de fles” Helaas ik zal U moeten teleurstellen “de fles is leeg” Het LUMC heeft zijn keuzes gemaakt en ik doe net als “Bilbo” in Tolkien’s “Lord of the Rings”: Ik verdwijn. Voordat dat gebeurt heb echter nog twee wensen. Ik ben mijn lezing begonnen met de keuze van Jaap Cohen om een multidisciplinaire groep wetenschappers aan het DNA onderzoek te zetten. Ook als moderne wetenschappelijke onderzoekers verstaan we de kunst steeds beter onderzoek te kunnen doen met een veelheid aan partners uit diverse disciplines. maar als het over de profilering van bijv. een universiteit als Leiden gaat dan laat een inhoudelijk discussies van wat we gezamenlijk voorstaan dikwijls nog te wensen over. Een goede en moedige start om hierin verbetering aan te brengen werd in 1995 gemaakt door de voorzitter van onze universiteit, de heer Vredevoogd, met de installatie van de commissie kwaliteit onder voorzitterschap van Collega van der Waals en waaraan ook ikzelf mocht deelnemen. Het werk in de commissie was lastig en zeer tijdrovend en het was ook niet bepaald een manier om je populair bij je collega’s te maken, maar toch heb ik mijn werk in die commissie met plezier gedaan met name omdat het voor mij de eerste keer was dat ik universitair breed een inhoudelijke wetenschappelijk discussie voerde. Het werk van de commissie heeft geleid tot de publicatie van een aantal deelrapporten, maar ons eindrapport is helaas publiekelijk niet bediscussieerd en dat vind ik jammer. Los van de inhoud van het rapport zou het een uitstekende aanleiding hebben kunnen zijn om naast discussies op management niveau vanuit de werkvloer inhoudelijk en universiteitbreed te discussieren over de toekomst van universiteit en LUMC. Ik zal u niet toewensen het eindrapport van de Commissie van der Waals alsnog te bespreken - ook al vind ik dat er aardige dingen in staan - maar wel hoop ik dat er ook in de toekomst actief meer de gelegenheid zal worden gecreëerd ook vanuit de werkvloer meer over Leiden en haar toekomst te praten.

Mijn tweede en laatste wens - en dat zou U ook niet anders verwachten, betreft de toekomst van mijn afdeling voor Stralengenetica en Chemische Mutagenese. De reorganisatie van het onderzoek binnen de afdeling die we afgelopen twee jaar hebben ingezet heeft naar mijn smaak geleid tot een aantrekkelijk en veelbelovend onderzoeksprogramma waarin het DNA herstelonderzoek en toxicogenomics centraal staan. Uiteraard is het jammer dat we geconfronteerd zijn met onverwachte extra bezuinigingen, waardoor in de nabije toekomst toch nog moeilijke beslissingen genomen zullen moeten worden. Opnieuw met een verwijzing naar Tolkiens meesterwerk: ik ben er van overtuigd dat onder leiding van “Frodo” Leon Mullenders en “Gandalf” Bert van Zeeland, opnieuw een goede toekomst van de afdeling in het vat zit.

Tenslotte, wetenschap is een frustrerende bezigheid waarin ongelofelijk veel tijd gaat zitten met dikwijls een laag rendement. Dat is misschien wel zo, maar wetenschap is vooral leuk en ik ben blij dat ik het, eerst op het MBL en de laatste 16 jaar Leiden heb mogen doen. Ik ben met name al mijn collega's van de afdeling stralengenetica en Chemische Mutagenese bijzonder dankbaar voor hun toewijding en vriendschap. Er zijn een enorm aantal andere personen hier vandaag aanwezig, die ik veel dankbaarheid verschuldigd ben. Te veel om op te noemen en daarom hoop ik dat U mij toestaat iedereen te bedanken in de persoon die voor mij het allermeeste heeft betekend: Jettie bedankt. Ik heb gezegd.

## Literatuur referenties:

1. Watson J. and F. Crick (1953), Molecular Structure of Nucleic Acids, Nature, 171, 737-738
2. Jacob F. and J. Monod, (1961), Genetic regulatory mechanisms in the synthesis of proteins. Journal of Molecular Biology 3: 318-356, 1961.
3. Nirenberg M.W., and J. Matthaei (1961), The dependence of cell-free protein synthesis in *E. coli* upon naturally occurring or synthetic polyribosomes, Proc. Nat. Acad. Sci. USA vol. 47: 1588-1602.
4. Beukers R. and W. Berends, (1961), The effects of UV irradiation on nucleic acids and their components, Bioch.Bioph.Acta, 49, 181 - 189.
5. The Delaney Clause, added to the FFDCA in 1958, provides "that no additive shall be deemed to be safe if it is found to induce cancer when ingested by man or animal, or if it is found, after tests which are appropriate for the evaluation of the safety of food additives, to induce cancer in man or animals, Section 409 (21 U.S.C. 348 (c)(3)(A)), the Food Additives Amendment of 1958.
6. Cleaver J. (1969), Xeroderma pigmentosum: a human disease in which an initial stage of DNA repair is defective, Proc Natl Acad Sci U S A, 63, 428-35.
7. Ames, B., F. Lee, and W. Durston. (1973) An improved bacterial test system for the detection and classification of mutagens and carcinogens, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 70, 782-786.
8. Van Zeeland, A.A., Molecular dosimetry of alkylating agents: quantitative comparison of genetic effects on the basis of DNA adduct formation. Mutagenesis 3 (1988) 179-191.
9. Van Sittert N.J., Peter J. Boogaard, A.T. Natarajan, A. D. Tate, L. G. Ehrenberg and M. A. Törnqvist, (2000), Formation of DNA adducts and induction of mutagenic effects in rats following 4 weeks inhalation exposure to ethylene oxide as a basis for cancer risk assessment, Mutat Res. 447, pp. 27-48.
10. Miller J. A., Miller E. C. (1971), Chemical carcinogenesis: mechanisms and approaches to its control, J Natl Cancer Inst 47, V-XIV; Miller J.A., Miller E.C. (1976), Carcinogens occurring naturally in foods, Fed Proc 35, 1316-21.

11. Ashby, J., (1994), Two million rodent carcinogens ? The role of SAR and QSAR in their detection, *Mutation Res.* 305, 3-12.
12. Ames B.N. and L.S. Gold, (2000), Paracelsus to parascience: the environmental cancer distraction, *Mutat. Res.* 447, 3-13
13. Doll R, and R. Peto, (1981), The causes of cancer: quantitative estimates of avoidable risks of cancer in the United States today, *J Natl Cancer Inst* 66, 1191-308.
14. Lohman, P.H.M., K. Sankaranarayanan and J. Ashby (1992), Choosing the limits to life, *Nature* 357, 185-186; Lohman, P.H.M. (1999), Qualitative and quantitative procedures for health risk assessment, *Mutat. Res.* 428, 237-254.

