



Universiteit
Leiden

The Netherlands

De moleculaire basis van darmkanker: van gen tot genezing

Fodde, R.

Citation

Fodde, R. (2003). *De moleculaire basis van darmkanker: van gen tot genezing*. Faculty of Medicine / Leiden University Medical Center (LUMC), Leiden University. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/4486>

Version: Not Applicable (or Unknown)

License:

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/4486>

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

De Moleculaire Basis van Darmkanker: van Gen tot Genezing

Rede uitgesproken door

Prof. Dr. R. Fodde

bij de aanvaarding van het ambt van hoogleraar
op het gebied van de genetica van kanker
aan de Universiteit Leiden
op 24 januari 2003

*Mijnheer de rector magnificus, zeer gewaardeerde toehoorders,
My dear friends and colleagues,
Carissimi amici venuti in così grande numero dall'Italia e dalla Sardegna.*

1. Intro: kanker en kankergenetica.

Wat is kanker? Het 'online' Van Dale woordenboek van het hedendaagse Nederlands definieert kanker als een "*ziekte die zich openbaart als een kwaadaardig woekergezwel aan organen*". Toen ik naar Nederland kwam en de Nederlandse taal leerde kennen viel het mij op dat het woord kanker additionele negatieve betekenissen heeft: *ondergang, kwaad, plaag, pest*. Maar bovendien: een *kankeraar* is iemand die steeds mop-pert, en *kankeren* wordt gedefinieerd als "*zich woekierend verspreiden*" of "*mopperen*", aldus Van Dale. En het wordt erger: een "*kankerlijer*" is een rotzak in het hedendaagse Nederlands.

Vandaag, dames en heren, spreek ik mijn rede uit ter gelegenheid van de aanvaarding van mijn hoogleraarstoel in de *kankergenetica*, de erfelijkheidsleer van kanker. Helaas, gezien de bovengenoemde negatieve betekenissen, kan dit tot misleidende interpretaties aanleiding geven! Liever dus, hoogleraar in de genetica van kanker. In de voetbal-erij wordt het woord kanker ook vaak buiten de context gebruikt. Ik was blij te zien dat de supportersvereniging Feyenoord een symbolische onderscheiding van de KNVB ontving voor de actie 'Legioen tegen kanker'. De actie heeft als doel het woord kanker niet meer te gebruiken als scheldwoord.

Maar wat wordt er nu precies verstaan onder kanker en kankergenetica? Kanker is een ziekte waarbij de normale groei en deling van sommige lichaamscellen verkeerd loopt. Cellen zijn de bouwstenen van alle organen en weefsels in het lichaam. Voortdurend worden door celdeling nieuwe cellen gevormd. Dit is noodzakelijk om te kunnen groeien, maar ook om beschadigde en verouderde cellen te kunnen vervangen. In ons lichaam delen normale cellen zich op gecontroleerde wijze. Wanneer cellen zich ongeremd delen, omliggende weefsels overwoekeren en losraken zodat ze zich in het lichaam kunnen verspreiden (uitzaaien), spreekt men van kanker. Een benigne of goedaardige tumor is een langzaam groeiend gezwel, dat bijna altijd sterk ingekapseld is en niet door barrières heen kan groeien of zich kan uitzaaien. Pathologen noemen een tumor kwaadaardig als hij zich elders in het lichaam kan uitzaaien of als hij nabijgelegen weefsels beschadigt bij het groeien.

Kanker ontstaat dus uit een enkele cel van ons lichaam die een groeivoordeel heeft ten opzichte van de omliggende cellen. Zo'n groeivoordeel is het resultaat van een mutatie in genen die de deling van cellen reguleren en controleren. Additionele mutaties zorgen voor additionele groeivoordelen zodat een gezwel kan ontstaan. Het ontstaan en de ontwikkeling van een kwaadaardig gezwel is dus een meerstapsproces waar verschillende genen een mutatie moeten ondergaan en dat vele jaren kan duren. Daarom wordt kanker meestal op latere leeftijd geconstateerd.

Deze genmutaties zijn ‘somatisch’, dat wil zeggen dat ze in het DNA van een enkele cel voorkomen en dus niet doorgegeven worden aan de nakomelingen van het aangedane individu. De meeste gevallen van kanker zijn het resultaat van meerdere van deze somatische mutaties en worden ‘sporadisch’ genoemd, want ze komen voor in enkele, geïsoleerde individuen in de populatie. Somatische mutaties kunnen ontstaan o.a. door blootstelling aan schadelijke omgevingsfactoren. Een bekend voorbeeld daarvan is sigarettenrook. De rook bevat stoffen die het DNA beschadigen en dat kan tot gevolg hebben dat longkanker ontstaat. Ook voeding kan stoffen bevatten die het DNA beschadigen. Zo is bekend dat veelvuldig nuttigen van gebraden en gebakken vlees kan leiden tot kanker in het darmkanaal.

Voor bijna elke vorm van kanker is een erfelijk syndroom bekend waardoor de individuen een genetische aanleg voor het ontwikkelen van dit type kanker hebben. In dit geval zijn predisponerende DNA-mutaties reeds in alle lichaamscellen en dus ook in de geslachtscellen van het lichaam aanwezig. Via de geslachtscellen kan zo’n mutatie doorgegeven worden aan de nakomelingen van dit individu. Hoewel deze erfelijke kankersyndromen zeldzaam zijn, veroorzaken ze significante morbiditeit en mortaliteit in de betrokken families. Daarnaast vormen deze syndromen ook unieke modellen om de genen te identificeren die een bijdrage leveren aan het ontstaan van kanker en hun functie te bestuderen. Met behulp van DNA-diagnostiek kunnen familieleden getest worden op de aanwezigheid van de predisponerende mutatie voordat de ziekte zich manifesteert. Deze ‘pre-symptomatische’ diagnose maakt de vroege detectie van de ziekte mogelijk en geeft een significante verhoging van de overlevingskansen van de mutatie dragers. De genen die voor deze erfelijke kankersyndromen verantwoordelijk zijn, spelen vaak ook een belangrijke rol bij het ontstaan van de vaker voorkomende sporadische vormen. Het bestuderen van deze genetische aandoeningen is daarom van groot belang voor het ophelderen van de onderliggende mechanismen van kanker in het algemeen en voor het ontwikkelen van doelgerichte therapieën.

2. Darmkanker

Kanker van de dikke darm en de endeldarm is één van de meest voorkomende vormen van kanker onder volwassenen en is van alle kankervormen de op één na belangrijkste doodsoorzaak in de westerse wereld, met name in Europa, Noord-Amerika, Japan en Australië. Een op de 20 mensen krijgt deze ziekte. In Nederland wordt per jaar bij ongeveer 8000 mensen dikke-darmkanker vastgesteld en ongeveer 4000 overlijden hieraan op een jaarlijkse basis.

Darmkanker is een “*politically-correcte*” aandoening en komt voor in alle lagen van de bevolking. Beroemde patiënten zijn o.a. Audrey Hepburn, Charles Schultz en Ronald Reagan. Zelfs de paus bleef niet gespaard!

Voeding speelt zeker een rol in het ontstaan van darmkanker. Zo weet men bijvoorbeeld dat dierlijke vetten potentiële carcinogene stoffen zijn wanneer men ze in grote

mate gebruikt. Voedingswaren als fruit en groenten bevatten juist beschermende stoffen zoals vezels en vitaminen.

Dikke-darmkanker is een kwaadaardig gezwel van het slijmvlies van de dikke darm. Het begint met een goedaardig uitgroei, een poliep of adenoom, dat in de loop van de tijd groter wordt en uiteindelijk resulteert in een kwaadaardig carcinoom. Een poliep is een uitstulping van het slijmvlies, het weefsel dat de binnenkant van de darm bekleedt. Per definitie is een poliep goedaardig, dat wil zeggen dat het omringende weefsel wel opzij gedrukt wordt, maar zonder al te veel schade aan te richten. Na verloop van tijd wordt een klein percentage, ongeveer 5%, van de poliepen kwaadaardig, dat wil zeggen dat de tumor het omringende weefsel binnendringt en beschadigt. Het kwaadaardige carcinoom zal uiteindelijk in andere vitale organen buiten het spijsverteringskanaal, met name de lever, uitzaaien en morbiditeit en mortaliteit veroorzaken. Omdat iedere poliep de potentie heeft zich tot carcinoom te ontwikkelen, wordt in de regel elke poliep verwijderd.

Darmkanker is een uitstekend voorbeeld van een ziekte die goed te voorkomen is met behulp van periodieke controle, in dit geval een endoscopisch onderzoek. Met behulp van colonoscopie, waarbij de arts via de anus een optisch buisje in de dikke darm brengt, kan men de wand van de hele dikke darm bekijken en zo eventuele ongerechtigdheden opsporen en verwijderen.

Meestal wordt de kwaadaardige tumor met een deel van de dikke darm door de chirurg verwijderd. Afhankelijk van de mate waarin de tumor is doorgroeid in de darmwand, wordt aanvullende therapie gegeven, bijvoorbeeld chemotherapie of bestraling.

Darmkankerpreventie met behulp van regelmatige colonoscopieën vanaf het 50^{ste} levensjaar in de algemene populatie en levenslang in risicodragende individuen kan de ziekte voorkomen en de mortaliteit tot één-derde verminderen.

De mortaliteit van dikke-darmkanker is ongeveer 40%, hetgeen 7% minder is dan 10 jaar geleden. Deze verlaging van de mortaliteit wordt veroorzaakt door verschillende factoren, zoals regelmatige endoscopische controles die vroege detectie en resectie van een goedaardig gezwel mogelijk maken voordat kanker zich ontwikkelt. Ook de vooruitgang in de behandelwijze draagt bij aan een afnemende mortaliteit.

Samenvattend, dames en heren:

- Darmkanker is een van de meest voorkomende vormen van kanker en de tweede oorzaak van mortaliteit door kanker na longkanker.
- Zowel mannen als vrouwen zijn risicodragend.
- Het risico neemt toe met de leeftijd.
- De meeste darmkankers ontstaan als poliepen.
- Eenderde van de mortaliteit door darmkanker is te voorkomen door regelmatige endoscopische controles vanaf het 50^{ste} jaar.

Vanuit een wetenschappelijk standpunt vormt darmkanker een uniek model om tumorinitiatie en progressie te bestuderen. Chirurgen en gastro-enterologen kunnen tumoren in verschillende fasen van het groeiproces resecteren zodat deze in wetenschappelijke laboratoria bestudeerd kunnen worden. Ken Kinzler en Bert Vogelstein hebben aangetoond dat specifieke genmutaties elke stap van deze adenoom-carcinoomsequentie kenmerken. Mutaties in het APC-gen initiëren tumorigenese in de grote meerderheid van de gevallen. Maar kanker is een multifactoriële aandoening en verlies van het APC-gen alleen is niet voldoende. Additionele mutaties in minstens 3 andere genen zijn noodzakelijk om van goedaardig adenoom tot kwaadaardig carcinoom te evolueren.

Het is nu de taak van de moleculaire celbiologen om de mechanismen die aan tumorinitiatie en progressie in de darm ten grondslag liggen op te helderen zodat op specifieke moleculaire targets gebaseerde therapieën ontwikkeld kunnen worden.

3. Erfelijke dikke-darmkanker

Bij ongeveer 5 à 10 procent van de darmkankerpatiënten is er sprake van een erfelijke vorm. De twee voornaamste erfelijke darmkankersyndromen zijn met name interessant omdat de genen die in deze patiënten gemuteerd zijn, tevens een doorslaggevende rol in het ontstaan en de progressie van sporadische darmkanker spelen: het betreft *Familiaire Adenomateuze Polyposis* of FAP, veroorzaakt door mutaties in het APC-gen, en het *Lynch syndroom* of Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer (afgekort HNPCC), veroorzaakt door mutaties in de zogenaamde *mismatch repair genen* (MMR).

Erfelijke dikke-darmkanker onderscheidt zich op een aantal punten van de niet-erfelijke vorm. Zo wordt de erfelijke vorm op jongere leeftijd vastgesteld, meestal voor het vijftigste levensjaar. Daarnaast worden de meeste erfelijke darmkankersyndromen gekenmerkt door een verhoogde kans op het ontwikkelen van additionele tumoren, zowel in de dikke darm als ook in andere organen.

4. Darmkankeronderzoek in Leiden: muismodellen, stamceldifferentiatie, en genetische instabiliteit.

De Leidse klinische en moleculaire analyse van FAP en HNPCC, een gezamenlijke inspanning van ons laboratorium, dr. Hans Vasen van de Stichting Opsporing Erfelijke Tumoren (STOET), het Klinisch Genetisch Centrum Leiden, de LUMC-afdelingen Pathologie, Heelkunde en Maag-, Darm- en Leverziekten en vele andere nationale en internationale partners, gefinancierd door het KWF, NWO, en ZON-MW, heeft geleid tot een verbeterde diagnose en behandeling van de ziekte in deze families en tot het ophelderen van de onderliggende moleculaire mechanismen.

De mutatie-analyse van het APC-gen in familiale adenomateuze polyposis is exemplarisch voor zijn impact op de gezondheid en het welzijn van de aangedane en de gezonde individuen. FAP is een autosomaal dominante aandoening, dat wil zeggen dat 50% van de nakomelingen van een drager van een APC- of MMR-mutatie de ziekte zal ontwikkelen. Met behulp van DNA diagnostiek kan bepaald worden welke familieleden de mutatie dragen voordat de ziekte zich manifesteert. Regelmatige endoscopische controle van deze individuen leidt tot vroegtijdige detectie en chirurgische of endoscopische resectie van darmpoliepen. Voordat DNA-diagnostiek mogelijk was, moesten alle leden van deze families regelmatig endoscopische controles ondergaan. Met behulp van DNA-analyse wordt dit onderzoek bespaard aan de gezonde, niet mutatie dragende individuen met de nodige medische en financiële voordelen. In Leiden bevindt zich de grootste verzameling ter wereld van erfelijke darmkanker-families afkomstig uit Nederland, vele Europese landen, Australië en de VS. Mutatie-analyse in deze families werd uitgevoerd in ons laboratorium door Rob van der Luijt, Juul Wijnen, Carli Tops, Anja Wagner, Heleen van der Klift, Shantie Jagmohan, Yvonne Hendriks, Paul Verkuilen, Marjan Geugien en Patrick Franken en stelde ons in staat om zogenaamde genotype-fenotype-correlaties te leggen, dat wil zeggen het voorspellen van de klinische kenmerken van de ziekte aan de hand van het soort defect in specifieke genen.

De identificatie van de genen die verantwoordelijk zijn voor erfelijke en sporadische darmkanker, heeft het mogelijk gemaakt diermodellen voor darmkanker te genereren en de onderliggende cellulaire en moleculaire mechanismen op te helderen. Dankzij Ron Smits, Cor Breukel, Claudia Gaspar, Nandy Hofland, Shantie Jagmohan, Peter Hohenstein, Willemien van der Houven van Oordt, Menno Kielman, Els Robanus Maandag en andere collega's werden in ons laboratorium in Leiden verschillende muismodellen voor darmkanker ontwikkeld en gekarakteriseerd. Deze proefdieren worden wereldwijd gebruikt voor het testen van experimentele therapieën en voor het bestuderen van het ontstaan en de progressie van kanker.

De moleculaire en genetische analyse van erfelijke darmkanker heeft uiteindelijk geleid tot het ophelderen van de mechanismen die aan het merendeel van darmkanker-gevallen in de algemene populatie ten grondslag liggen. Het blijkt dat defecten in signaaltransductie aan de basis liggen van het ontstaan van een gezwell en de uitgroei tot een kwaadaardig carcinoom. Onder signaaltransductie wordt verstaan de capaciteit van een cel om signalen van buiten de cel, zoals hormonen of groeifactoren, te kunnen opvangen en specifieke opdrachten zoals celdeling, migratie, differentiatie en geprogrammeerde celdood uit te kunnen voeren. De controle op deze functies wordt uitgevoerd door een zeer complex netwerk van extracellulaire signalen die van buitenaf naar binnen in de cel overgebracht moeten worden. Zo'n netwerk is het best

vergelijkbaar met een stroomkring, een elektrisch circuit, of een klein maar dichtbevolkt land met zeer druk autoverkeer..... Een complex netwerk van snelwegen, kruispunten, stoplichten, rotondes, etc. is noodzakelijk om het intense verkeer te reguleren zonder filevorming en vertragingen. In de cel controleert het APC-gen een belangrijke signaal- transductiesnelweg, de zgn. Wnt-siginaal-transductie pathway. APC-mutaties, vergelijkbaar met slecht functionerende ministers van Verkeer en Waterstaat, resulteren in het verliezen van controle over dit drukke verkeer en leiden tot cellen die ongeremd delen, of niet op het vastgestelde tijdstip differentiëren of doodgaan. Met andere woorden, tot het ontstaan van kanker.

Strikt gecontroleerde signaaltransductie is buitengewoon belangrijk in verschillende weefsels van ons lichaam, zoals de darm, maar ook het beenmerg of de huid die gekenmerkt worden door een zeer hoge omzetsnelheid van cellen die zich regelmatig moeten vernieuwen. Deze weefsels bevatten de zogenaamde volwassen stamcellen, dat wil zeggen ongespecialiseerde cellen die voortdurend delen zodat nieuwe gespecialiseerde cellen de beschadigde en verouderde bouwstenen kunnen vervangen.

Ons spijsverteringskanaal is bedekt met een laag cellen die plooiën vormt, de zgn. villi en crypten. De darm-stamcellen bevinden zich aan de onderkant van de crypt waar ze zich continu delen en zo nieuwe cellen genereren die omhoog migreren en zich specialiseren om diverse functies te kunnen uitvoeren, zoals de adsorptie van water en voedingsstoffen. Op het topje van de villus gaan deze cellen geprogrammeerd dood en worden in het darmkanaal losgelaten. In dergelijke dynamische weefsels moet de verhouding tussen nieuw gevormde cellen en cellen die doodgaan in evenwicht blijven: voor iedere nieuw gevormde cel moet er ook een cel doodgaan. Het evenwicht tussen celdeling en celdood wordt door middel van signaaltransductie geregeld.

Het eiwitproduct van het APC-gen reguleert zo'n signaaltransductie pathway, de Wnt pathway. In afwezigheid van het Wnt-siginaal buiten de cel wordt signaaltransductie binnen de cel door APC geremd zodat de darmcel migreert, zich specialiseert en op het juiste moment uiteindelijk doodgaat. In aanwezigheid van het extracellulaire Wnt-siginaal, wordt APC zelf geremd zodat de signaaltransductie door kan gaan en de cel zijn stamcelkenmerken behoudt. APC-mutaties resulteren in de voortdurende activatie van deze signaaltransductie en in stamcellen die blijven delen. Dit verstoort het evenwicht tussen celdood en celproliferatie, hetgeen het begin is van de formatie van een darmpoliep.

Controle van signaaltransductie is niet de enige functie van APC in de cel. Samen met het team van prof. Hans Clevers in Utrecht, hebben wij als eersten aangetoond dat verlies van APC-functie tot chromosomale instabiliteit leidt.

Geachte prof. Clevers, beste Hans, ik ben je zeer dankbaar voor onze samenwerking, je vriendschap en ik ben vereerd door je aanwezigheid hier vandaag. Het oorspronkelijke idee van Hans was dat de genetische instabiliteit die de meerderheid van de darmkanker-

gevallen kenmerkt en die de slechte prognose van deze tumoren veroorzaakt, de zogenaamde chromosomale instabiliteit, ook door APC veroorzaakt zou kunnen worden. Analyse van de rol van APC tijdens de celdeling heeft aangetoond dat het eiwit zich aan het cellulaire skelet bindt, dat zorgt voor het eerlijk verdelen van de gedupliceerde chromosomen naar de twee dochtercellen. Dr. Carla Rosenberg, van de LUMC-afdeling Moleculaire Celbiologie, heeft laten zien dat cellen met APC-mutaties vaak gekenmerkt worden door een afwijkend aantal en type chromosomen. Vladimir Bezroukove, van dezelfde afdeling, is nu bezig om te bepalen op welk tijdstip in de progressie van adenoom tot carcinoom chromosomale instabiliteit een cruciale rol speelt.

Samenvattend: de gezamenlijke inspanning van ons laboratorium in Leiden en dat van prof. Hans Clevers in Utrecht heeft geleid tot het ophelderen van de dubbele rol van APC-mutaties bij het ontstaan en de progressie van darmkanker: een defect in signaaltransductie veroorzaakt ongecontroleerde celdeling, remt stamceldifferentiatie en leidt uiteindelijk tot het ontstaan van een goedaardige poliep. Daarnaast kan APC, door zijn functie in de distributie van de chromosomen tijdens celdeling, ook een rol spelen in het ontstaan van additionele mutaties en het uitgroeien van de poliep tot een kwaadaardig gezwel.

5. Van gen tot kliniek

Het ophelderen van de moleculaire en cellulaire mechanismen die aan darmkanker ten grondslag liggen heeft belangrijke consequenties voor de preventie en therapie van deze ziekte. Deze “moleculaire kennis” kan vertaald worden in doelgerichte therapieën die voor de patiënten effectiever en minder toxisch zijn dan de huidige chemotherapie, die zowel de tumor als de gezonde cellen aantast.

Een eerste voorbeeld hiervan is het concept dat kanker veroorzaakt wordt door een stamceldifferentiatie-defect. De huidige geneesmiddelen, gericht tegen de gedifferentieerde tumorcellen, zullen de tumor aantasten en verkleinen. Helaas zullen de overlevende tumorstamcellen zorgen dat na verloop van tijd de tumor opnieuw kan groeien en morbiditeit en mortaliteit veroorzaken. Aan de hand van de moleculaire mechanismen die de tumorstamcellen in stand houden, kunnen nieuwe geneesmiddelen ontwikkeld worden die gericht zijn tegen dit prolifererende hart van het gezwel. Het selectief aantasten van de tumorstamcellen of het aanzetten tot terminale differentiatie, zal zorgen dat de tumor zijn capaciteit om nieuwe cellen te genereren verliest en zal zodoende niet meer terug kunnen keren.

Een tweede voorbeeld van de vertaling van fundamenteel onderzoek naar preventie en therapie is een geneesmiddel dat iedereen kent: Aspirine.

Aspirine is één van de oudste geneesmiddelen: het werkzame bestanddeel, acetylsalicylzuur, is de synthetische versie van een ruw extract van de wilgenbast die al in de

eerste eeuw door de Griekse arts Dioscorides gebruikt werd als ontstekingsremmer, pijn- en koortsstiller. Pas in 1860, toen men in staat was om synthetisch acetylsalicylzuur onder de naam van aspirine commercieel te produceren, werd het gebruik van wilgextracten als geneesmiddel tegen ontsteking en koorts minder.

Wat is de functie van aspirine (d.w.z. salicylaten) in planten? Planten hebben geen immuunsysteem en salicylaten worden specifiek gesynthetiseerd rondom cellen die aangetast worden door externe pathogenen zoals virussen en parasieten. Hier moduleren salicylaten signaaltransductie en kunnen tot selectieve dood van de aangetaste cellen leiden.

Veel aandacht werd daarna besteed aan de capaciteit van aspirine en andere, vergelijkbare ontstekingsremmers om de synthese van prostaglandines te remmen.

Prostaglandines zijn op hormoon gelijkende stoffen die in vrijwel alle weefsels van het lichaam voorkomen en gevormd worden bij een ontsteking. Prostaglandines spelen ook een rol in kanker waar ze celdeling en angiogenese stimuleren. Recentelijk is gebleken dat dezelfde enzymen die voor prostaglandine-synthese zorgen en die door aspirine geremd worden, in de cel door APC en de Wnt- signaaltransductie pathway gereguleerd worden. Opvallend genoeg komen dezelfde enzymen in darmkanker cellen hoog tot expressie, waarschijnlijk als consequentie van APC-inactivatie. Deze observaties hebben geleid tot de hypothese dat aspirine een preventieve en/of therapeutische werking in de behandeling van darmkanker zou kunnen hebben.

Vele epidemiologische studies hebben inderdaad aangetoond dat regelmatig gebruik van aspirine tot een halvering van de incidentie en mortaliteit van darmkanker kan leiden. Aan de hand van deze observaties heeft de farmacologische industrie doelgerichte ontstekingsremmers als Celecoxib op de markt gebracht die in erfelijk-darmkankerpatiënten tot een significante vermindering van het aantal poliepen resulteren. De plantaardige afkomst van aspirine is ook een interessant gegeven in de relatie tussen darmkanker en voeding.

Zoals eerder gezegd komt darmkanker vooral in geïndustrialiseerde landen voor, met name in Noord-Amerika en Europa. In 1969 observeert Dennis Burkitt dat de incidentie van darmkanker in Afrika vele malen lager is dan in de westerse wereld en dat het groente- en vezelrijke dieet van Afrikanen een preventieve rol zou kunnen spelen. Het is al vastgesteld dat vleesproducten in ons westerse dieet een belangrijke rol in de hoge darmkanker-incidentie in geïndustrialiseerde landen spelen. Ook is het een opmerkelijk feit dat de groenten, geproduceerd door onze moderne voedselindustrie, minder salicylaten bevatten dan dezelfde groenten uit minder ontwikkelde landen. Het is geen wonder dat onze mooie en glanzende supermarkt-groenten minder salicylaten bevatten gezien het beschermende effect van insecticiden en pesticiden, die de natuurlijke rol van salicylaten overnemen en ze overbodig maken. De vraag is in hoeverre dit gebrek aan salicylaten in ons dieet een rol speelt in de hoge incidentie van darmkanker.

Met deze observaties en gedachten in het achterhoofd, heeft prof. John Burn van de University of Newcastle upon Tyne in Engeland een genetische trial opgezet: *the Concerted Action for Polyp Prevention*, oftewel *the CAPP study*. Het doel van de CAPP- studie is om de preventieve werking van aspirine en zetmeel, de voornaamste component van het vezelrijke dieet in minder ontwikkelde landen, in individuen met een genetische aanleg voor darmkanker te bestuderen. Het betrekken van FAP (in CAPP 1) en HNPCC (CAPP 2) patiënten in zo'n trial heeft vele voordelen: om te beginnen zijn deze patiënten zeer gemotiveerd: ze kennen de ziekte als geen ander en werken enthousiast samen met de klinici, die door middel van regelmatige controles de tumoren vroegtijdig kunnen detecteren en verwijderen, onafhankelijk van de uitkomst van de trial. Bovendien maakt de zeer hoge kans dat deze individuen darmkanker ontwikkelen de trial effectiever en eist een kleiner aantal patiënten voor statistisch significante resultaten. CAPP is oorspronkelijk een Europese studie, maar werd recent uitgebreid met deelnemers uit andere werelddelen, met name Noord-Amerika en Australië.

Het ontwerp van de CAPP-studie is eenvoudig: er zijn vier takken of groepen individuen die op een dagelijkse basis aspirine en zetmeel, aspirine en placebo, zetmeel en placebo, óf alleen placebo nemen voor een periode van twee tot vier jaar. De studie is op dit moment gaande en ik kan helaas geen definitieve resultaten melden.

And I'd like now to switch to English to acknowledge and thank prof. John Burn from the University of Newcastle upon Tyne, for the determination, belief, and focus that I witnessed in you through the many years of our friendship and collaboration in the design and implementation of a huge organizational feat such as the CAPP study. I am honoured and flattered that you, Linda, and Pam have taken the time to be here today, and I hope and am confident that in the coming years our friendship and collaborative efforts will be consolidated and will satisfy our common ambitions towards the prevention and therapy of colorectal cancer.

Dames en heren, de toekomst is nu. De tijd is nu rijp om onze moleculaire kennis naar doelgerichte preventieve maatregelen en geneesmiddelen te vertalen. De moleculaire mechanismen die darmkanker veroorzaken zijn door fundamenteel onderzoek deels opgehelderd en effectievere en minder toxische geneesmiddelen kunnen door de farmaceutische industrie ontworpen worden. Deze worden eerst in preklinische diermodellen getest en vervolgens, wanneer zij gevalideerd zijn voor het gebruik in de mens, door middel van genetische trials zoals de CAPP-studie, door individuen met een erfelijke aanleg voor darmkanker uitgetest worden. Uiteindelijk kunnen succesvolle geneesmiddelen ook gebruikt worden voor de behandeling van de vaker voorkomende sporadische patiënten.

6. Onderzoek en management.

Biomedisch wetenschappelijk onderzoek eist substantiële financiële ondersteuning en een dynamisch management. In april 2000 organiseerde het KMT divisie 5, het bestuursorgaan van de LUMC-preklinische laboratoria, oftewel LUMC Divisie 5, in de personen van prof. André Deelder, prof. Hans Tanke en mr. Paul van Grevenstein, een managementcursus in de vorm van een werkconferentie voor de zogenaamde *jonge honden* van Divisie 5, dat wil zeggen een geselecteerde groep van relatief jonge, prominente onderzoekers en docenten. De opdracht was to-the-point en stimulerend: ontwerp een nieuwe structuur voor de preklinische laboratoria van het LUMC. Onder leiding van de management-expert drs Hans de Sonnaville van Management Consultants en na een paar dagen leuke en levendige discussies werd het volgende resultaat gepresenteerd.

Er werd voorgesteld een onafhankelijk, maar wel in het LUMC geïntegreerd onderzoeks- en onderwijsinstituut te creëren waarin de ouderwetse indeling in afdelingen vervangen wordt door vijf “major research areas” of onderzoeks aandachtsgebieden waarin het huidige LUMC- biomedische onderzoek reeds vooraanstaand is. Vijf top-wetenschappers uit binnen- of buitenland geven ieder leiding aan een onderzoeksgebied en vormen de Raad van Onderzoek. Elk onderzoeksgebied investeert in jonge en veelbelovende wetenschappers en docenten om innoverend en ambitieus onderzoek en onderwijs te doen. De reeds uitstekende LUMC-core-faciliteiten ondersteunen het wetenschappelijke onderzoek binnen de vijf onderzoeksgebieden en zijn van groot belang voor het ontwikkelen en toepassen van genomics en proteomics technologieën.

Mijns inziens, dames en heren, is zo'n structuur nog steeds functioneel, actueel en wenselijk. De huidige status van biomedisch onderzoek heeft de grenzen van de oude wetenschappelijke disciplines overschreden. Disciplines als humane genetica, moleculaire celbiologie en stralengenetica kunnen niet meer ingekapseld worden in hun eigen namen. Onderzoekers uit verschillende disciplines en met verschillende, maar complementaire expertises moeten in een research-cluster confluëren om klinische aandoeningen te kunnen bestuderen, vanuit hun meest fundamentele tot en met de meer klinische aspecten.

Om zo'n vernieuwde organisatie beter weer te geven, heb ik een fantasie-internet LUMC-website ontworpen aan de hand van de wenselijke structuur van het research-cluster darmkanker.

7. Dankwoord

Aan het eind van mijn rede gekomen wil ik graag enige woorden van dank uitspreken en een klein aantal personen die voor mijn carrière en voor mijn vorming heel belangrijk zijn geweest met name noemen.

Ik dank u, mijnheer de rector magnificus, het College van Bestuur, en de Raad van Bestuur van het Leids Universitair Medisch Centrum voor het in mij gestelde vertrouwen en voor uw bijdrage aan de totstandkoming van mijn benoeming.

Ik wil ook mijn collega's binnen het LUMC, het Sylvius Lab en het Centrum voor Humane en Klinische Genetica bedanken voor de gezellige en prettige werksfeer. In het bijzonder wil ik mijn collega's Dorien Peters, Ko Willems van Dijk, Peter Devilee, Johan den Dunnen, Sjf Verbeek, Bert Bakker, Martijn Breuning en Rune Frants bedanken voor hun collegialiteit, advies en steun.

Hooggeleerde Bernini, beste Luigi,

Het was 1 mei 1985 toen ik naar Nederland kwam met een beurs om één jaar in jouw laboratorium te werken. Ondanks de sneeuw en de storm van die eerste dag ben ik nooit meer weggegaan. Jouw brede wetenschappelijke kennis en enthousiasme voor onderzoek en je integriteit zijn voor mij nog altijd een voorbeeld. *Voglio anche ringraziarti personalmente in Italiano e includere in questo Elena, Bea, Marina e Paola: la vostra accoglienza, calore e ospitalità sono state importantissime nei primi anni della mia permanenza in Olanda. Le cene la domenica sera in casa Bernini mi rimarranno sempre come un carissimo ricordo.*

Zeergeleerde Giordano, carissimo Piero en beste Lilian,

jullie wil ik van harte bedanken voor de vriendschap, gastvrijheid en liefde waarmee jullie mij geholpen hebben tijdens de moeilijkste momenten van mijn Nederlandse verblijf. *Caro Piero, spero che la mia amicizia sia stata e sia di sufficiente ricambio per tutto quello che tu hai significato per me.*

Hooggeleerde van Ommen, beste Gert Jan,

jou wil ik bedanken voor de vrijheid die je, als hoofd van onze afdeling Humane Genetica, aan mij hebt gegeven. Ondanks onze verschillen in wetenschappelijke visie en beleid, heb je mij altijd gesteund en geadviseerd in mijn werk als staf lid van jouw afdeling. In al deze jaren heb ik altijd op je hulp kunnen rekenen en daarvoor ben ik je zeer dankbaar.

Zeergeleerde Smits, beste Ron,

in het Engels zou ik zeggen "*we go back a long way*". Samen met Cor en Shantie hebben wij begin jaren '90 met z'n vieren een geheel nieuwe onderzoekslijn opgezet die in ongeveer 8 jaar uitgegroeid is tot een internationaal zeer gerespecteerd onderzoeksteam. Dit is voor een groot deel jouw verdienste. Jij bent een van de beste "*scientific minds*" die ik ken en ik weet zeker dat je zeer succesvol zult zijn in je toekomstige carrière bij Genentech in San Francisco.

Wij hebben in al deze jaren ook een vriendschap opgebouwd die voor mij heel bijzonder is. Het idee dat je straks naar Californië verhuist en dat je er niet meer zult

zijn voor wilde wetenschappelijke discussies over onwaarschijnlijke droom-experimenten, of over onze eigen persoonlijke problemen en frustraties, vind ik nog steeds heel raar en moeilijk te accepteren. Ik wens jou en Toos heel veel geluk, liefde en succes in San Francisco.

Last but certainly not least I want to remember the late Prof. Meera Khan, passed away far too early, in 1998, right around the time of his retirement from his university appointment as professor of somatic cell genetics. Prof. Meera Khan, or better “Meera” as he liked to be called by his friends and colleagues, was the very first to in the Netherlands who understood the importance of hereditary cancer in the study of the underlying molecular mechanisms. On his own, and often surrounded by scepticism, Meera initiated from scratch an entirely novel research line on hereditary colorectal cancer and has given me an unique opportunity to exploit the network of clinical collaborations and the impressive collection of patient material that he had already realized when I joined his lab as a post-doc in 1990. It was under his supervision and through his friendship with prof. Raju Kucherlapati in New York that the very first mouse model for intestinal cancer was generated. In short, ladies and gentlemen, without the vision and determination of prof. Meera Khan, the current status of the Leiden research on colorectal cancer would have never been possible.

Dames en heren, ik ben een gelukkig mens. Ik heb namelijk niet één maar twee gezinnen. Mijn eerste gezin, mijn echtgenote, collega en vriendin Monique, mijn kinderen Marco en Iosto, en mijn ouders Mirella en Pinuccio, ben ik enorm dankbaar want ze hebben het mogelijk gemaakt dat ik zoveel tijd aan mijn werk heb kunnen besteden ten koste van de tijd die ik met hen had kunnen zijn. Wetenschappelijk onderzoek, tenminste met de passie en het enthousiasme voor het vak waarmee ik het probeer te doen, eist heel veel van je privé- en sociale leven. Ik hoop dat jullie mij dat kunnen vergeven en ik hoop dat de toekomst ons meer kans zal geven om samen te zijn.

Mijn tweede gezin is het onderzoeksteam waaraan ik leiding geef. Hier worden ze weergegeven zoals ik goede wetenschappers vaak definieer: een stel nieuwsgierige en vaak stoute kinderen die het leuk vinden om met elkaar te spelen en die steeds de vraag “waarom” aan zichzelf stellen.

Dames en Heren Studenten in de Geneeskunde en de Biomedische Wetenschappen: excellent wetenschappelijk onderzoek en onderwijs leidt altijd tot additionele vragen en experimenten. Mijn grootste wens is dat studenten dezelfde kinderlijke en gezonde nieuwsgierigheid voor de biomedische wetenschappen zullen ontwikkelen.

Tenslotte, waarde toehoorders, dank ik u zeer voor het bijwonen van mijn voordracht. Ik heb gezegd!

