



**Universiteit
Leiden**
The Netherlands

Afweer tegen ziekten en vernieuwing

Falkenburg, J.H.F.

Citation

Falkenburg, J. H. F. (2021). Afweer tegen ziekten en vernieuwing. In . Leiden: Universiteit Leiden.
Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/3278794>

Version: Publisher's Version

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

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/3278794>

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



Fred Falkenburg behaalde zijn artsexamen in 1980 en promoveerde in 1985 cum laude aan de Universiteit Leiden. Na zijn opleiding interne geneeskunde en hematologie bleef hij verbonden aan het huidige LUMC. Van 1988 tot 1989 was hij tijdelijk werkzaam aan de Indiana University, School of Medicine, Indianapolis (USA). Van 1990 tot 1995 kreeg hij de gelegenheid zijn wetenschappelijk onderzoek verder gestalte te geven met een fellowship van de Koninklijke Nederlandse Akademie van Wetenschappen (KNAW). In 1999 werd hij benoemd tot hoogleraar Experimentele Hematologie met als leerstoel immuuntherapie van hematologische ziekten. Hij legde zich toe op fundamenteel en translationeel wetenschappelijk onderzoek naar de ontwikkeling van cellulaire immuuntherapie, in het bijzonder in de context van allogene stamceltransplantatie.

Naast zijn werk als hematoloog en onderzoeker vervulde hij diverse nevenactiviteiten. Hij was ondermeer bestuurslid van de Nederlandse Vereniging voor Hematologie, penningmeester van de European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) en lid en vicevoorzitter van de Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (CCMO). Vanaf 2001 bekleedde hij verschillende adviesfuncties bij het Koningin Wilhelmina Fonds (KWF), waaronder het voorzitterschap van de Wetenschappelijk Raad. In 2009 ontving hij de Koningin Wilhelmina Onderzoeksprijs. Van 2018 tot zijn emeritaat in 2021 was hij directeur van het KWF. Daarnaast kreeg hij van de Raden van Bestuur van het LUMC verschillende keren de gelegenheid zich te profileren op muzikaal gebied, ondermeer met de Leidse lustrummusical "Being Important, Becoming Important".

Prof.dr. Fred Falkenburg

Afweer tegen ziekten en vernieuwing



Universiteit
Leiden



Universiteit
Leiden

Afweer tegen ziekten en vernieuwing

Rede uitgesproken door

Prof.dr. Fred Falkenburg

ter gelegenheid van zijn afscheid als hoogleraar Experimentele Hematologie,
in het bijzonder de immunotherapie van hematologische ziekten,
aan de Universiteit Leiden
op maandag 21 juni 2021



**Universiteit
Leiden**

Geachte toehoorders,

De drang onszelf te beschermen tegen bedreigingen en schadelijke invloeden van buiten, is een van onze oerdriften. We hebben een sterke behoefte om alles wat bij ons hoort, te behoeden voor gevaar.

Grove bedreigingen registreren we via onze zintuigen, door aangeleerde herkenning van gevaar. Maar ook door niet altijd realistische associaties met gevaar, of door weinig gefundeerde argwaan voor het onbekende, omdat we dat niet met veiligheid kunnen associëren. *Better safe than sorry*. Daarnaast hebben we de behoefte onszelf te bevredigen op velerlei gebieden. Dit prikkelt onze nieuwsgierigheid om iets nieuws te proberen, op zoek te gaan naar meer en beter, zeker als we het idee hebben dat anderen het beter hebben dan wijzelf. Maar meestal wint de oerdrift wantrouwen of angst voor het onbekende het van drang naar vernieuwing. Daarbij schatten wij onszelf veel rationeler en vernieuwender in dan we in werkelijkheid zijn. Hierover later meer.

Tegen zichtbare, hoorbare of voelbare bedreigingen kunnen we ons beschermen door ze met onze zintuigen te identificeren, dan te neutraliseren of zelfs te vernietigen. Als dat niet lukt, kunnen we hard wegreppen. En als we geen oplossing zien, kunnen we ook gewoon ontkennen dat de bedreiging bestaat.

Het wordt echt angstaanjagend als we de bedreiging niet direct kunnen waarnemen. Dit is vaak het geval bij twee type ziekten die ik met u wil bespreken: virusinfecties en kanker. Bij virusinfecties komt de bedreiging in eerste instantie van buiten, bij kanker meestal van binnen. Bij virusinfecties zijn er talloze bedreigende partikels die we niet kunnen zien, voelen of ruiken, die ongemerkt naar binnen kunnen komen en die we pas in de gaten hebben als ze zich in ons lichaam vermenigvuldigen. Kankercellen beginnen in zulke kleine aantallen dat we ze niet zien, voelen of ruiken, en wanneer het probleem zich klinisch aandient, is kwaad vaak al geschied. Eén ding is duidelijk: ontkennen van het probleem is geen oplossing.

Gelukkig bieden wetenschap en technologie hulp aan onze zintuigen. Technisch is het mogelijk om viruspartikels te identificeren en in kaart te brengen. Dat biedt de mogelijkheid om als we weten waar de virussen zitten, ze te vermijden. Als we niet in de buurt van het virus komen kan het ons ook niet infecteren. Op korte termijn effectief zoals we weten, maar het probleem kan terugkomen... Toch maar beter een vaccin te maken.

Ook bij kanker bieden wetenschap en technologie enorme mogelijkheden. Allereerst door te begrijpen waardoor de ziekten die kanker heten, ontstaan. Ik gebruik met opzet de meervoudsvorm omdat kanker niet één ziekte is. Net zoals er duizenden verschillende virussen zijn die verschillende ziekten kunnen veroorzaken, zijn er vele honderden verschillende soorten kanker. Er zijn gelukkig overeenkomsten: dat biedt mogelijkheden ter voorkoming, vroegdiagnostiek en vormen van behandeling. Het is duidelijk: het voorkómen van bepaalde vormen van kanker door preventieve maatregelen zoals niet-roken en bescherming tegen overmatig zonlicht is van groot belang. Voegtijdig opsporen kan soms erger voorkomen.

Karakteriseren van de grote verscheidenheid aan soorten kanker is een essentieel startpunt dat noodzakelijk is voor het zoeken naar een oplossing, de behandeling. Er zijn vele wegen die geëxploreerd worden bij de behandeling van kanker. Eén daarvan wil ik met u bespreken: de inzet van het afweersysteem.

De basisprincipes van het afweersysteem.

Om de basisprincipes hiervan te begrijpen gaan we terug naar de virusinfectie: hoewel wij allen sinds het uitbreken van de coronapandemie gezegend zijn met continue nascholing door al dan niet deskundigen op het gebied van virusinfecties, neem ik toch nog enkele basisprincipes met u door. Viruspartikels bestaan uit erfelijk materiaal verpakt in eiwitten en kunnen zichzelf niet autonoom vermeerderen. Zij moeten gebruik maken van het instrumentarium van cellen. Virussen moeten het organisme binnendringen, hechten aan cellen en het virale erfelijk materiaal moet de cel binnendringen. Het virus

gebruikt dan de productielijn van de cel om grote aantallen nieuwe viruspartikels te maken. Deze worden uitgescheiden en andere cellen kunnen dan geïnfecteerd worden.

Als fysieke methodes om te voorkomen dat het virus binnenkomt hebben gefaald, zit er weinig anders op dan de indringers proberen te vernietigen, of in elk geval te voorkomen dat ze zich vermeerderen. We kunnen dat doen door een bepaalde set afweercellen, de zogenaamde B cellen, op het virus gerichte antilichamen te laten maken die kunnen hechten aan het intacte virus, om zo te voorkomen dat het gemakkelijk cellen kan binnendringen. Is het virus echter eenmaal in onze cellen terechtgekomen, en is de productie opgestart, dan kunnen antilichamen er niet meer bij. De oplossing is dan om de productie-site te vernietigen, de virus geïnfecteerde cel te doden en zo te voorkomen dat er nieuwe viruspartikels vrijkomen. Het is daarbij natuurlijk van belang dat alleen virusproducerende cellen worden vernietigd en er zo min mogelijk *collateral damage* ontstaat. Om deze complexe oorlogsvoering te registreren en uit te voeren hebben we een set afweercellen beschikbaar die we T cellen noemen.

Hier ligt een risicovolle en ingewikkelde taak. Aangezien er telkens nieuwe type virussen ontstaan is het niet zo simpel een afweersysteem te programmeren dat virale indringers herkent die nieuw zijn en nog niet eerder zijn voorgekomen. We moeten ons dus wapenen niet alleen tegen bekende gevaren maar ook tegen het onbekende gevaar. Maar hoe herkennen we gevaar dat onbekend is?

Om dit probleem op te lossen maken we ontelbare T cellen met een vrijwel onbeperkte diversiteit aan mogelijkheden om structuren te herkennen. Door vrijwel alles aan te kunnen vallen, wapenen we ons tegen alle mogelijkheden die *nu* schadelijk zijn, maar ook tegen wat nog kan komen. Om schade aan *onzelf* te vermijden, verricht ons afweersysteem een scrupuleuze analyse van alle structuren die wij in onszelf hebben. In de opvoeding van ons afweersysteem elimineren wij T cellen die lichaamsei-

gen structuren herkennen. Wat dan overblijft is een repertoire aan T cellen, dat in principe bereid is alles aan te vallen wat niet lichaamseigen is. We maken dus onderscheid tussen onszelf en dat wat vreemd is. Wat vreemd is zal wel gevaarlijk zijn en kunnen we maar beter voor de zekerheid vernietigen.

Dit systeem is niet perfect en waterdicht. Zoals elke ouder weet, betekent een goed geplande opvoeding niet dat iedereen zich altijd aan de regels houdt. Zo zijn er T cellen die lichaamseigen structuren herkennen, en toch aan de controle ontsnapt zijn. Hierop is een tweede veiligheidssysteem aanwezig: een soort extra checkpoint met een rechteercheteam dat op een uitknop kan drukken als er misschien toch sprake lijkt te zijn van een lichaamseigen doelwit. Dit voorkomt auto-immuunziekten. Maar, als de T-cellen hun vreemd uitziende doelwitstructuren ontmoeten in juiste omstandigheid die geassocieerd is met schade, gaan ze op volle sterkte aan. Dan worden ze geactiveerd, gaan zich razendsnel vermenigvuldigen zodat zij op oorlogssterkte met grote aantallen in staat zijn hun functies uit te oefenen.

Hoe ziet een T cel dat een lichaamscel geïnfecteerd is en vreemd virus produceert? Al onze cellen hebben op de celwand een soort doorgeefluikjes die fragmentjes van alles wat binnen in de cel wordt gemaakt aan het afweersysteem laten zien. Onder normale omstandigheden bieden de doorgeefluikjes alleen stukjes aan die lichaamseigen zijn. Er zijn geen T cellen die lichaamseigen stukjes herkennen, want tijdens de opvoeding waren die verwijderd. Maar worden er stukjes viruseiwit doorgegeven, dan zullen T cellen die deze stukjes als vreemd herkennen, worden geactiveerd, zich vermenigvuldigen, en de virus producerende cellen doden.

De eerste keer dat we met een bepaald virus in aanraking komen, duurt het enige tijd voordat dit afweersysteem maximaal operationeel is. Pas na één tot twee weken is het systeem op volle oorlogssterkte. Heeft het proces eenmaal plaatsgevonden, dan blijft er een arsenaal T cellen operationeel en surveilleert

om bij een tweede aanval snel op te treden. Als de infectie zich opnieuw aandient, kan onmiddellijk gereageerd kan worden.

Dit is het mooie van vaccineren. In plaats van levend virus wordt een arsenaal aan stukjes van het virus, die voldoen aan de criteria van lichaamsvreemd, karakteristiek zijn voor het virus en cruciaal zijn voor het virus, aangeboden aan de T cellen. We maken dan die eerste afweerreactie die enige tijd kost. Zijn we gevaccineerd, dan liggen de troepen klaar, en kunnen we een aanval bij een volgende infectie snel de baas. Het vaccin is dus geen geneesmiddel, maar laat ons zelf ons eigen geneesmiddel maken: antilichamen en T cellen die virus-geïnfecteerde cellen als lichaamsvreemd herkennen.

Afweer tegen kanker

Kankercellen ontstaan door mutaties in cellen, waardoor de cellen fouten maken in eiwitten en zich onttrekken aan de normale regels. Sommige fouten resulteren in vreemde stukjes eiwit die normaal niet voorkomen. Als die gepresenteerd worden door de doorgeeftuikjes in de kankercel, kunnen ze in principe door T cellen herkend worden als vreemd. Veel fouten zien er echter niet lichaamsvreemd uit. Hoe meer fouten er gemaakt worden, hoe groter de kans dat er fouten bij zitten die door de T cellen herkend kunnen worden. Als de patiënt kanker heeft, werkt blijkbaar het afweersysteem om de vreemd uitziende cellen uit te roeien niet of onvoldoende. Dit kan komen omdat de afwijkingen er niet vreemd genoeg uitzien, er onvoldoende T cellen zijn die de vreemde structuren kunnen herkennen, of omdat bij een checkpoint de afweerreactie is uitgezet, omdat er sprake lijkt te zijn van lichaamseigen herkenning en dus een auto-immuunziekte. Een spontane afweerreactie tegen een tumor bij een patiënt die zo efficiënt is dat die net als bij virusinfecties leidt tot langdurige controle van de ziekte, kan optreden bij bepaalde tumoren, maar is geen regel. Het verschilt per tumor, per patiënt en per omstandigheid.

Vaccineren om kanker te voorkomen zou natuurlijk aantrekkelijk zijn. En soms kan het ook: zoals bij HPV-vaccinatie.

Maar in de meeste gevallen is het te onvoorspelbaar welke kankers met welke afwijkingen zouden kunnen ontstaan. Het is denkbaar dat in de toekomst wellicht tegen andere vormen van kanker gevaccineerd kan worden, maar het is onwaarschijnlijk dat er één vaccin tegen alle kankers komt: dat is net zo onwaarschijnlijk als één vaccin tegen alle verschillende virusinfecties.

Soms zijn er in de patiënt T cellen aanwezig die kankercellen kunnen herkennen, maar is er bij het checkpoint op de uitknop gedrukt. In die gevallen kunnen we proberen de remming op te heffen. In de afgelopen 10 jaar zijn verschillende middelen ontwikkeld die zo'n remming kunnen opheffen: checkpoint remmers. Ook dit is dus niet een direct geneesmiddel, maar een middel om het werkelijke geneesmiddel te activeren en een boost te geven: dat werkelijke geneesmiddel is de T cel in de patiënt! Bij sommige vormen van kanker blijkt dit inderdaad aanwezige T cellen te reactiveren, leidend tot aanval op de tumor. Voorbeelden hiervan zijn melanoom, maar ook agressieve vormen van longkanker en de ziekte van Hodgkin.

5

Controle van kanker door T cellen verschilt per individu. Het is afhankelijk van de mate waarin de tumor als vreemd kan worden herkend, type mutaties, aantal mutaties, en bepaalde eigenschappen van het afweersysteem. Terwijl eigenlijk iedereen tegen virusinfecties een adequate afweerreactie zal maken, werkt dit vaak bij patiënten met allerlei vormen van kanker onvoldoende. Een logische vraag is dan ook: als de T cellen in de patiënt zelf zich onvoldoende als geneesmiddel gedragen, kunnen we die afweercellen ergens anders vandaan halen of maken in het laboratorium?

T cel als levend geneesmiddel.

Het eerste en tot nu toe sterkste bewijs, dat het toedienen van afweercellen aan een patiënt kan leiden tot genezing van verschillende vormen van kanker, komt uit ons vakgebied de hematologie en wel stamceltransplantatie voor de behandeling van bloedkanker: leukemie.

Toen stamceltransplantatie als behandeling voor leukemie werd ontwikkeld, beruste dat op de aanname, dat door steeds intensievere vormen van chemotherapie en bestraling de kans op genezing zou toenemen. Een dergelijke intensieve behandeling gaat echter gepaard met het vernietigen van het gezonde bloedvormend en afweersysteem van de patiënt. De oplossing hiervoor was, en is, om stamcellen van een gezonde donor te oogsten en toe te dienen aan de patiënt. Zo'n stamceltransplantaat wordt geoogst uit het beenmerg van de donor, of na een truc die we stamcelmobilisatie noemen, uit het bloed van de donor. Het transplantaat bestaat uit stamcellen die na transplantatie zorgen voor herstel van de bloedvorming in de patiënt, maar bevat ook donor T cellen.

Nu hebben donor T cellen die zijn opgevoed in de donor daar geleerd dat alles wat van de donor is, lichaamseigen is. Dat ligt natuurlijk anders als ze organen van de patiënt tegenkomen. Vele honderden genetische verschillen tussen donor en patiënt kunnen door donor T cellen als lichaamsvreemd worden gezien, waardoor ze in de aanval gaan. Dit kan heel schadelijk zijn. Met name huid, darm, lever en longen zijn gevoelig zijn voor deze reactie. Maar het allergevoeligst voor de afweerreactie van T cellen van de donor is het bloedvormend systeem van de patiënt. En hier zit de clou. Na transplantatie doet zich een bijzondere situatie voor. Een afweerreactie van donor T cellen tegen het restantje bloedvormend systeem van de patiënt dat de chemotherapie overleefd heeft, is totaal geen probleem: we hebben immers het bloedvormend systeem in de patiënt vervangen door dat van de donor. En T cellen afkomstig van de donor zullen na de transplantatie niet het bloedvormingssysteem van de donor aanvallen, maar alleen dat van de patiënt.

En dat is zelfs wat we willen: Kwaadaardige aandoeningen zoals leukemie, lymfeklierkanker en het multiple myeloom zijn aandoeningen van het bloedvormend systeem. En daarom zullen T cellen van de donor die in de aanval gaan tegen vreemde structuren van het bloedvormend systeem van de patiënt, ook de kwaadaardige cellen afkomstig van dit bloedvormingssysteem

aanvallen. Met dezelfde efficiëntie en langs dezelfde wetmatigheden waarmee donor T cellen virus-geïnfecteerde cellen kunnen doden. Dit is het belangrijkste therapeutische effect van stamceltransplantatie met een gezonde donor. T cellen van de stamcel donor toegediend aan de patiënt kunnen een krachtig geneesmiddel vormen door kankers van het bloedvormend systeem als lichaamsvreemd te herkennen.

Als consequentie is de chemotherapie in aanloop naar de stamceltransplantatie aanzienlijk teruggebracht, omdat het effect van de behandeling vooral is toe te schrijven aan de T cellen van de donor. Dat heeft ertoe geleid dat de transplantatie minder toxisch is geworden, en bij patiënten tot op hogere leeftijd kan worden verricht.

Maar we zijn er nog niet: Afweerreacties van donor T cellen tegen vreemde structuren op huid, lever, darm of longen van de patiënt moeten zoveel mogelijk worden vermeden. Kortom: is het mogelijk om donor T cellen zo in te zetten dat die zich alleen of voornamelijk richten op de bloedvorming van de patiënt, en niet op al die andere organen?

In de afdeling hematologie hebben we ons de afgelopen 40 jaar gericht op dit probleem en bijgedragen aan verdieping van de kennis op dit gebied, en het zoeken naar oplossingen. Allereerst hebben we ons de wetenschappelijke vraag gesteld: welke soort structuren worden er herkend, en welke factoren zijn van belang in het specifieke proces van het herkennen van normale en kwaadaardige cellen van de patiënt door donor T cellen. De wijze waarop wij dat gedaan hebben is wat we '*bedside-to-bench*' onderzoek noemen. Van de patiënt naar het laboratorium. We namen observaties bij patiënten als uitgangspunt om fundamentele vragen te stellen en te beantwoorden. Daarvoor hebben we van grote aantallen patiënten die we getransplanteerd hebben, toestemming gekregen bloed en beenmerg monsters te gebruiken voor wetenschappelijk onderzoek, en de resultaten daarvan te koppelen aan de gebeurtenissen bij de patiënt.

We hebben geprobeerd vragen te beantwoorden zoals ‘welke genetische verschillen tussen donor en ontvanger worden herkend bij afweerreacties tegen bloedvormende cellen, kwaadaardige cellen en gezonde weefsels?’ en ‘onder welke omstandigheden worden bloedcellen en kwaadaardige cellen van de patiënt specifiek aangevallen?’ Samen met verschillende onderzoeksgroepen in de wereld zijn we inmiddels tot substantieel inzicht gekomen in wat er hier gebeurt. Het LUMC heeft hier grote bijdragen aan geleverd. Aanvankelijk geïnitieerd door onderzoek van Els Goulmy en Jon van Rood, heeft het Laboratorium voor Experimentele Hematologie het grootste deel van de structuren die wereldwijd bekend zijn in deze herkeningspatronen geïdentificeerd. Vele promovendi onder leiding van Marieke Griffioen hebben hieraan bijgedragen. Technologische vooruitgang heeft de snelheid van het onderzoek enorm verhoogd. Gebeurtenissen in de patiënt konden worden nagebootst in het laboratorium, en afweerreacties konden worden nagespeeld. Onder leiding van Mirjam Heemskerk zijn de T-cel receptoren op de T cellen die verantwoordelijk zijn voor de reacties geïdentificeerd, in het laboratorium nagemaakt en wetmatigheden hiervan in kaart gebracht.

Hoewel er nog veel te ontdekken valt, weten we inmiddels best veel. In elk geval voldoende om over te gaan naar de volgende fase van translationeel wetenschappelijk onderzoek: niet alleen vragen beantwoorden, maar proberen het probleem aan te pakken. De eerste basisstappen zijn de afgelopen decennia mondiaal gezet. Door afweercellen van de donor geheel of gedeeltelijk te verwijderen ten tijde van de transplantatie en later onder gecontroleerde omstandigheden op specifieke tijdstippen toe te dienen aan de patiënt, kan de balans tussen het gunstige en het ongunstige effect in de goede richting worden geduwd.

Ook hier heeft het Leids transplantatiecentrum aan bijgedragen. Onder leiding van Roel Willemze en Hendrik Veelken heeft de afdeling hematologie bijgedragen aan betere en breder toepasbare transplantatie strategieën. Maar we zijn er zeker

nog niet. Om T-cel therapie veiliger en effectiever te maken, moet het aanzienlijk specifieker worden.

Van Kennis naar T cellen als geneesmiddel.

Hoe kunnen we de wetenschappelijke kennis die er is, omzetten tot de ontwikkeling van een T-cel product als specifiek geneesmiddel voor de individuele patiënt. Dat is niet eenvoudig: een levend geneesmiddel moet passen bij de patiënt, specifieke structuren herkennen op de kankercellen van die patiënt, langdurig z'n werk doen en zelf niet afgestoten worden. En natuurlijk zo min mogelijk bijwerkingen hebben.

Instituten over de gehele wereld, waaronder ons instituut, hebben zich de afgelopen decennia hiermee beziggehouden. Dit ging parallel aan technologische ontwikkelingen door een aantal, toen nog kleine, biotechnologische bedrijven die het instrumentarium leverde om celproducten in het laboratorium te maken. Vrijwel alle eerste klinische studies op het gebied van de celtherapie zijn gepioneerd in universitaire medische centra en kankerinstituten. Het is een hele operatie om laboratoriumvindingen om te vormen tot therapeutische toepassingen. Alle materialen en grondstoffen die gebruikt worden moeten veilig zijn voor de patiënt. Het therapeuticum moet een omvang hebben dat het werkzaam kan zijn niet alleen in een kweekbakje, maar ook in een patiënt van pakweg 80 kg, en het moet reproduceerbaar van hoge kwaliteit gemaakt worden. Pas wanneer we het onder wat we noemen ‘*Good Manufacturing Practice (GMP) condities*’ kunnen maken, is het te gebruiken als geneesmiddel.

Reeds bij de aanloop naar mijn benoeming tot hoogleraar in de Experimentele Hematologie eind vorige eeuw, heeft het LUMC de visie gehad dat voor de ontwikkeling van immuuntherapie het maken van dergelijke celproducten in een academisch centrum van groot belang is. Onder auspiciën van de apotheek werd de interdivisionele GMP-faciliteit van het LUMC (de IGFL) opgericht. Ik ben de toenmalige Raad van Bestuur onder leiding van Onno Buruma en Henk-Jan Guche-

laar dankbaar hiervoor. Hierdoor worden in het LUMC experimentele behandelingen met geïndividualiseerde T-cel producten al vele jaren in studieverband uitgevoerd. Inge Jedema heeft in samenwerking met Pauline Meij van de IGFL vanuit ons centrum nationaal en internationaal gepioneerd in de ontwikkeling van in het laboratorium gezuiverde virusspecifieke T cellen afkomstig van gezonde donoren voor toepassing bij patiënten met ernstige afweerproblemen na transplantatie. En we hebben in de afgelopen 20 jaar aanzienlijk geïnvesteerd in het ontwikkelen van T-cel producten als levend geneesmiddel voor de behandeling van leukemie. Aanvankelijk deden we dat door in het laboratorium aan donor T cellen leukemiecellen van de patiënt te laten zien, ze daarop te laten reageren, en op basis van de reactie te isoleren, samen te voegen en toe te dienen aan de patiënt. Zeer ‘personalized medicine’ dus.

Meer dan 20 jaar geleden konden we in een kleine klinische studie al aantonen dat dit effectief kan zijn. De methode was echter zeer arbeidsintensief en de productietijd te lang. We deden daarna eerste studies naar de productie van een levend geneesmiddel tegen een heel specifieke structuur die alleen aanwezig is op de bloedvorming van de patiënt maar niet van de donor, en gebruikt kan worden bij transplantatie. Een groot aantal promovendi heeft in die periode belangrijk wetenschappelijk werk verricht om modellen te ontwikkelen waarbij de kwaadaardige cellen, de T cellen en hun interactie in het laboratorium bestudeerd zijn. We zagen dat voor goede controle van de tumor een verscheidenheid aan T cellen nodig was die verschillende lichaamsvreemde structuren op de kwaadaardige cellen herkennen. En dat is niet zo vreemd: misschien kan de tumor nog wel ontsnappen aan de controle van een T cel die één structuur herkent, maar dat wordt onwaarschijnlijker als verschillende T cellen een verscheidenheid aan doelwitstructuren herkennen. In bepaalde patiënten en donoren vonden we T cellen die aan onze wensen voldeden.

Het lukte nog niet direct een T-cel product hiervan te maken, maar we konden wel de herkenningsstructuur, de specifieke

T-celreceptoren, van deze T cellen identificeren. We bepaalden ook de genetische codes die verantwoordelijk zijn voor de specifieke T-cel receptoren. En dit opent nieuwe mogelijkheden voor het maken van therapeutische T-cel producten: *genetische manipulatie*.

Genetisch gemodificeerde T cellen als geneesmiddel

De afgelopen 10 jaar zijn wereldwijd door wetenschappelijke en technologische vooruitgang revolutionaire doorbraken geweest op het gebied van genetische modificatie van T cellen.

Door gezonde afweercellen van de patiënt of donor via een machine af te nemen, kunnen we in het productielaboratorium de T cellen herprogrammeren door een stukje genetisch materiaal in te brengen, waarna deze T cellen, uitgerust met een nieuwe herkenningsstructuur, teruggegeven worden aan de patiënt. Één type genetisch gemodificeerd T cel product heeft het al tot geregistreerd geneesmiddel gebracht: T cellen van patiënten met bepaalde vormen van leukemie of lymfklierkanker kunnen uitgerust worden met een zogenaamde chimere antigeenreceptor (afgekort een CAR), die in staat is normale en kwaadaardige afweercellen van het B-cel type te herkennen.

Het gaat in dit geval dus nog niet om iets dat specifiek voor kankercellen is, maar een structuur die ook op gezonde cellen van het B-cel type zit. Gelukkig kunnen we lange tijd zonder gezonde B cellen, wat op zich bijzonder is. Deze toepassing wordt nu al met succes ingezet bij patiënten met kwaadaardige aandoeningen afkomstig van B cellen. Maar T cellen tegen een dergelijk doelwit zijn niet gemakkelijk toe te passen bij het overgrote deel van andere tumoren.

Daar zullen we ons vooral moeten richten op doelwitstructuren die of specifiek zijn in de context van transplantatie of specifiek zijn voor alleen de tumorcellen. Dit zijn dus nog meer op maat gemaakte T-cel geneesmiddelen. Afhankelijk van de weefseltypering van de patiënt kunnen bepaalde T-cel producten wel of niet gebruikt worden en er is een grote diversiteit

aan doelwitstructuren. Het gaat om honderden vormen van kanker met hun eigen karakteristieken. En dus: veel variabelen dicteren het optimale T-cel geneesmiddel voor een specifieke patiënt. En hier ligt de achilleshiel van de vooruitgang.

T cellen als personalized medicine

Het is logistiek complex om een geïndividualiseerd genetisch gemodificeerd T-cel product te maken en het zou praktisch zijn om dit dicht bij de patiënt te doen. Het proces start immers met cellen van de patiënt, en het moet ook weer diezelfde patiënt in. Zo zijn de eerste studies ook begonnen. De technologie en het productieproces zijn ontwikkeld door academische onderzoeksinstituten. Zij hebben het ook als eerste toegepast en het succes daarvan aangetoond. Toen het CAR T cel succes doordrong tot de gevestigde farmaceutische industrieën, werden patenten en procedures overgenomen, en werd besloten dit zoveel mogelijk in de gevestigde routes van de geneesmiddelproductie te implementeren. Dat betekent: alles zoveel mogelijk standaardiseren en de productie centraliseren in één of een beperkt aantal productiefabrieken. Het voordeel was dat de industrie maximaal controle kreeg over het hele proces en niet te vergeten over de financiering. Inhoudelijk is het niet zo voor de hand liggend om deze gecentraliseerde productieroute te kiezen. Het maakt de logistiek complexer en de kosten hoger. Toch is dit gebeurd, omdat we nu eenmaal de geneesmiddelontwikkeling in handen van de grootindustrie hebben gelegd, dit hun handelswijze is en zij geen andere routes kennen. En als je geen andere routes kent, bestaan ze ook niet. Bovendien: met de patenten en het productieproces in handen kan de prijs bepaald worden door de producent. Het proces is nu zeer complex en kostbaar.

Interessant daarbij is dat de echte wetenschappelijke ontwikkelingskosten maar minimaal worden meegenomen. Die zijn immers veelal niet gefinancierd door de industrie, maar in de onderzoeksinstituten meestal door overheden en charitatieve instellingen. In Nederland faciliteert en financiert het Koningin Wilhelmina Fonds zo'n éénderde van het fundamentele en

translationele kankeronderzoek. Wat zou het terecht zijn als een substantieel deel van de uiteindelijke prijs zou terugvloeien naar het wetenschappelijk onderzoek. Dit zou kunnen door een verplichte *afdracht voor onderzoek* bij verkoop van geneesmiddelen die onder patent zijn, of een *onderzoeksbelasting* bij overnames. Immers, de industrie rekent haar ontwikkelingskosten pas vanaf het moment dat het patent in handen is. Door eerst veel activiteiten door kleine biotechnologiebedrijfjes te laten uitvoeren, en die vervolgens stapsgewijs op te kopen naar de grote industrieën, wordt elke keer "waarde" toegevoegd. Met deze opkoopcascade zijn enorme bedragen gemoeid.

Toen het succes van de eerste CAR T-cel behandeling duidelijk werd, ontstond zich een klassiek fenomeen: verschillende industrieën stortten zich op de behandeling van dezelfde vormen van kanker met een vergelijkbare technologie met kleine aanpassingen, die nieuwe patenten mogelijk maakten. Er was dus veelal niet sprake van een nieuw concept, maar van verbetering en aanpassing van datgene dat al bestaat. Veel kapitaal wordt zo geïnvesteerd in de verbetering van een al bestaande T-cel therapie, en niet in nieuwe oplossingen. Hierbij is ook interessant om te zien dat men dezelfde route blijft volgen ook bij kankers waarbij het maken van een CAR T-cel product niet logisch is. CARs werken met name tegen structuren op de celwand die niet kanker-specifiek zijn maar ook voorkomen op gezond weefsel waarvan het niet erg is dat het vernietigd wordt. Maar dat geldt voor de meeste vormen van kanker niet!

Het is niet moeilijk om te bedenken dat de enorme inspanningen ten koste gaan van nieuwe concepten. Vooruitgang voor veel patiënten met kanker komt er pas wanneer we doorgaan met het klinisch ontwikkelen van een groot arsenaal aan nieuwe, diverse T-cel producten van verschillende samenstelling voor de grote verscheidenheid aan soorten kanker.

Hoe zal in de toekomst naar mijn inzicht een optimaal T-cel geneesmiddel worden samengesteld? Als we lessen leren uit de effectiviteit die we gezien hebben bij T-cel behandeling van

virale infecties en kanker na stamceltransplantatie, zal dat bestaan uit een samenstelling van verschillende genetisch gemodificeerde T cellen die gezamenlijk de grootste kans hebben de tumor succesvol aan te vallen. De samenstelling zal per patiënt aanzienlijk verschillen: personalized medicine.

In het laboratorium gemodificeerde T-cel producten worden wettelijk gekwalificeerd als geneesmiddel. Zodra het woord geneesmiddel valt, is het axioma dat voor de ontwikkeling het noodzakelijk is dit via biofarmaceutische bedrijven te doen, die intellectueel eigendom en exclusief licenseren als basisvoorwaarde stellen. Dit om bij kostbare ontwikkeling en grootschalige toepassing waarbij veel kosten worden gemaakt en veel winst te halen is, maximaal credits te krijgen. De industrie is daarbij meestal niet geïnteresseerd in kleinschalige, variabele producten.

10 Op veel middelen, methodes en structuren die gebruikt worden om T cellen te herprogrammeren zijn patenten aangevraagd. Het wordt extra ingewikkeld bij een product dat uit deelcomponenten bestaat waarop patenten van verschillende eigenaren rusten. Bij producten van wisselende samenstelling ontstaat dan een warboel aan licenties. En dit is nu juist hoe toekomstige T-cel producten er waarschijnlijk uit moeten zien.

Het individuele karakter en de wisselende samenstelling van het levend T-cel geneesmiddel past ook niet goed bij de huidige regelgeving voor de productie en distributie van geneesmiddelen. Die is met name gericht op het vermijden van diversiteit van het product door zoveel mogelijk standaardiseren, centraliseren, en met centraal valideren en produceren de kwaliteit te borgen. Regelgeving is ingesteld op het vermijden van risico's door de samenstelling van het product voor alle patiënten zo veel mogelijk hetzelfde te maken. Dit staat natuurlijk in schril contrast met de geïndividualiseerde T-cel producten van de toekomst, zeker als die uit wisselende en verschillende componenten zullen bestaan.

De tegenstrijdigheid is dus dat we voor de patiënt gepersonaliseerde T-cel producten willen maken, het ultieme 'personalized medicine', maar dat onze businessmodellen en regelgeving dat tegenwerken. Een groot probleem in verdere ontwikkeling van gepersonaliseerde T-cel therapie voor de behandeling van kanker, ligt in ons onvermogen om ons aan te passen aan een nieuwe werkelijkheid.

Nu hoor ik een aantal van u, of misschien wel velen van u, al denken *nou nou nou*. "Dit klinkt wel erg negatief! Kijk eens hoeveel er al gebeurt! Er zijn al heel goede initiatieven. Er zijn voorbeelden waarbij flink vooruitgang wordt geboekt." En dat is ook zo: ik maak me ook niet druk over de dingen die wel gebeuren, maar over wat er niet ontwikkeld wordt, maar wel zou kunnen worden.

Dit komt voort uit vele gesprekken die ik heb gevoerd, zowel als hoogleraar Experimentele Hematologie van het LUMC, als in de laatste jaren als directeur van KWF. Ook wij in het LUMC doen samen met bedrijven klinische studies met T-cel therapie, hebben patenten, en proberen T-cel therapie samen met industrieën te ontwikkelen. Het is hier niet een kwestie van wij tegenover zij. In beide hoedanigheden heb ik gezien hoe er gepioneerd wordt op het gebied van 'personalized medicine'.

Als directeur van KWF heb ik daar prachtige voorbeelden van mogen zien, zoals de DRUP studie onder leiding van Emile Voest, nieuwe paden in geneesmiddelontwikkeling zonder patent-positie door onze terriër Sjaak Neefjes. Nieuwe vormen van cellulaire immuuntherapie door Mirjam Heemskerk, Marieke Griffioen en Sjoerd van der Burg in het LUMC, door Jürgen Kuball in Utrecht, Jolanda de Vries en Harry Dolstra in Nijmegen, Reno Debets in Rotterdam, Tuna Mutis in Amsterdam, John Haanen en collegae in het NKI/AvL. Het toepassen van in het laboratorium uitgegroeide tumor-infiltrerende T cellen voor de behandeling van uitgezaaid melanoom is nu zo ver ontwikkeld dat het Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis onder leiding van John Haanen al een grote klinische registra-

tiestudie verricht. Ik beticht het veld niet van een gebrek aan initiatieven.

Maar als we er star aan blijven vasthouden dat commerciële ontwikkeling met een sterke patentpositie, een forse markt, en onderwerping aan alle bestaande regelgeving vereist is, ben ik bang dat de ontwikkeling van een op de patiënt toegesneden optimaal levend T-cel geneesmiddel niet tot wasdom zal komen.

Vandaar: vandaag mijn oproep: het is wellicht mijn laatste kans om een lans te breken voor daadwerkelijke vernieuwing van de ontwikkeling van op het individu toegesneden geneesmiddelen, in het bijzonder de productie van al dan niet genetisch gemodificeerde T cellen voor de behandeling van kanker en virale infecties.

Academische geneesmiddelontwikkeling

Met vernieuwing bedoel ik niet subtiele aanpassingen met tot doel om deze nieuwe vorm van geneesmiddelen te persen in het huidige systeem. Mijn oproep is aan de academische centra en onderzoeksinstituten: laten we dit uitgangspunt loslaten, en deze nieuwe tak van geneesmiddelontwikkeling zonder de ballast van het huidige systeem ontwikkelen, zonder dat we weten waar we precies uitkomen. Laten we met de kennis van het wetenschappelijk onderzoek en de technologie die ons beschikbaar staat, de effectiviteit van deze nieuwe geneesmiddelen onderzoeken, zonder commercieel businessmodel als uitgangspunt, maar eerst met alleen een operationeel businessmodel: *hoe kunnen we het uitvoeren?* Natuurlijk moet veiligheid van patiënten voorop staan, maar we stellen de oude regelgeving niet als leidend. We kijken waar regelgeving noodzakelijk en behulpzaam is in de ontwikkeling van effectiviteit, en bescherming tegen misbruik en schadelijkheid van deze vorm van therapie.

We kunnen deze complexe T-cel producten in academische centra en kankerinstituten maken. De recente wetenschappelijke en technologische revoluties maken dit mogelijk.

Ik weet het: de eerste reflex van de branche zal variëren van *meewarig hoofdschudden* tot *geïrriteerd afwijzen*. Of natuurlijk *ontkennen* dat er een probleem is. Dit zijn zoals ik besproken heb natuurlijke afweerreacties. Zo werkt onze immuunrespons nu eenmaal: ons afweersysteem is tolerant voor de zaken die we kennen, onze eigen zaken, voor die zaken waarmee we opgevoed zijn. Sterker nog, we proberen te voorkomen dat de ons bekende structuren afgebroken zullen worden: dat leidt tot auto-immuunziekten. Hier leggen we checkpoints voor aan: mocht de bekende structuur via een omweg toch bedreigd worden, dan neutraliseren we de dreiging. Onze afweerreactie richt zich op wat we niet als bekend en eigen herkennen: want als het er echt vreemd uitziet: gevaar! Het zal wel een virus zijn!

Concreet is mijn oproep dat er een ‘task force’ komt op het gebied van de ontwikkeling van immunologische celproducten voor de behandeling van kanker. Samen met Johan van de Gronden als directie van KWF hebben we op advies van stakeholders uit het veld een Speerpunt Geneesmiddelen opgericht, dat onder meer als doel heeft een alternatief organisatorisch businessplan te maken voor de ontwikkeling en toetsing van potentiële geneesmiddelen die om eerder genoemde redenen niet door commerciële bedrijven geadopteerd worden. Ontwikkeling van celproducten is daar een belangrijk onderdeel van. Als reactie op de recente uitnodiging van KWF om tot een nationaal plan voor een infrastructuur hiervoor te komen, initiëren nu onderzoekers uit alle academische centra, het NKI/AVL en het Prinses Maxima Centrum een plan om gezamenlijk tot actie te komen.

Dit is wat mij betreft echter nog niet genoeg. Universitair Medische Centra spelen nu een zeer beperkte rol in de translatie van onderzoek naar therapeutica. Laten we het aandurven om met elkaar een nieuwe route te bouwen voor de ontwikkeling van effectieve immunologische celtherapeutica die voor kleine aantallen patiënten geschikt zijn, en niet primair door commerciële bedrijven worden opgepakt. Mijn concrete oproep aan de Raad van Bestuur is: beperk u niet tot een positieve

grondhouding, of bereidheid tot steun en meedenken, maar maak uzelf probleemeigenaar. Op dit vernieuwend traject kunt u nog het verschil maken. Op deze wijze kan werkelijk een bijdrage geleverd worden aan vernieuwing van geneesmiddelontwikkeling in plaats van vooral het *uitvoeren* van klinische studies. Maak er mensen en middelen voor vrij! Het bijzondere is dat mogelijkheden en infrastructuur al aanwezig zijn. Vrijwel alle centra hebben eigen productiefaciliteiten gebouwd waar onder ‘good manufacturing practice’ condities cellulaire therapieën kunnen worden gemaakt. Het zou toch teleurstellend zijn als een deel van de capaciteit ongebruikt blijft of verhuurd wordt aan derden door gebrek aan eigen en collectieve initiatieven.

Ik roep KWF op om te blijven faciliteren, stimuleren, en ook om te prikkelen en zeuren. Participeer! Duw de samenwerkingspartners en stakeholders in de richting van geneesmiddelontwikkeling die anders niet zal plaatsvinden. Faciliteren van bestaande routes is oké, maar nieuwe routes maken het verschil! En hoewel we een klein land zijn, en wel eens de neiging hebben Calimero-gedrag te vertonen, zouden we juist door een dergelijke samenwerking die elders misschien niet zo makkelijk tot stand komt, ook voor de rest van de wereld een belangrijke stap kunnen zetten in nieuwe wegen voor de behandeling van patiënten met kanker.

Want daar is het ons om te doen: substantieel bijdragen aan de behandeling en kwaliteit van leven van patiënten met kanker. Door ons in de geneesmiddelontwikkeling te richten op de individuele karakteristieken van patiënt en tumor, kunnen we werkelijk bijdragen, hoe hobbelig de weg naar dat doel ook zal zijn.

Tot slot

Aan het eind komend van mijn afscheidscollege wil ik graag enige woorden van dank uitspreken. Allereerst mijn dank aan patiënten en hun partners. Ik ben u dankbaar voor uw vertrouwen en voor alle bijzondere interacties die ik met u heb mogen

hebben. Velen van u waren ook actief geïnteresseerd in ons onderzoek, en hebben ons op allerlei wijzen gesteund. Sommigen van u ken ik meer dan 25 jaar en het afscheid was ontroerend. De verpleegkundigen en ondersteunende staf van de polikliniek en kliniek hematologie, en onze collega's in het Medisch Spectrum Twente en het Haga ziekenhuis ben ik dankbaar dat zij dit mogelijk hebben gemaakt.

Leden van het College van Bestuur van de universiteit en huidige en vroegere Leden van de Raad van Bestuur van het LUMC, waarde Biesma en Hogendoorn, beste Douwe en Pancras. Als je zo lang als ik in één centrum werkzaam ben geweest, hebben natuurlijk ook meerdere Raden van Bestuur mij moeten verdragen. Veel dank voor de mogelijkheden die mij gegeven zijn om mij te kunnen ontplooien in het LUMC in wetenschap en patiëntenzorg. Onder Onno, Ferry en Willy heb ik ook op muzikaal/cultureel vlak grote projecten mogen doen in het LUMC. Die geven kleur aan het bestaan en positieve vibes in de organisatie! Veel dank daarvoor aan mijn partners in crime al die jaren, in het bijzonder aan Pieter Hiemstra mijn muzikale compagnon, en Kees van Bergen. Pieter was altijd in staat meer in de liedjes te leggen dan ik dacht dat erin zat.

Ik ben mijn opleidingen in wetenschap en zorg ooit begonnen onder Jaap de Graeff en Jon van Rood. Pas later word je duidelijk hoeveel invloed zij op je leven hebben gehad. Ik ben ze daar dankbaar voor.

Beste medestrijders van het eerste uur bij mijn eerste stappen in de onbekende jungle van het wetenschappelijk onderzoek op de Bloedbank en bij de Experimentele Hematologie: Jan Jansen, Ron Schaafsma, Anneke Brand, Wim Fibbe, Frits Koning, Henriette Goselink, en natuurlijk Nelleke Duinkerken: mijn steun en toeverlaat vanaf het eerste experiment. Dank voor jullie steun en vriendschap.

In de tachtiger jaren werd ik tijdens mijn opleiding benaderd door Roel Willemze om leiding te geven aan het Laboratorium voor Experimentele Hematologie en dit verder uit te bouwen. Beste Roel, het is nog altijd onvoorstelbaar hoeveel steun, middelen, vrijheid, enthousiasme, ideeën en vriendschap ik van jou gekregen heb om mij zowel in het wetenschappelijk onderzoek, *van bench tot en met bedside*, als in de patiëntenzorg te ontwikkelen. Waarde Veelken, beste Hendrik, ook onder jouw leiding van de afdeling heb ik alle gelegenheid gekregen om dit voort te zetten en mijn koers te varen. Ik ben daar dankbaar voor.

Beste huidige en vroegere medewerkers van het Laboratorium voor Experimentele Hematologie en promovendi: ik wil jullie bedanken voor 40 jaar wetenschappelijk onderzoek. Voor de inzet van alle promovendi, postdocs en analisten, voor het wetenschappelijk avontuur dat we met elkaar hebben beleefd en nog beleven. Voor de tomeloze inzet, de eindeloze experimenten inclusief alle herhalingen, de enorme biobank die we hebben aangelegd, voor het commitment en de geweldige sfeer. Wij vierden dit soort gelegenheden met elkaar met een feestje. Helaas kon dat dit jaar niet doorgaan, dus verplaatsen we het echte afscheid naar volgend jaar: een goede reden om nog wat langer aan de afdeling verbonden te blijven!

Beste stafleden en oud stafleden van de Afdeling Hematologie: de staf heeft altijd bestaan uit een gezamenlijk team van onderzoekers en artsen. Ik hoop dat dat zo blijft, want alleen samen is de route van *patiënt naar laboratorium en laboratorium naar patiënt* te gaan. Mirjam Heemskerk, Marieke Griffioen en Inge Jedema: ik ben jullie eeuwig dankbaar voor al het onderzoek, de wetenschappelijke interacties, en jullie geduld bij mijn oren en herhalen van de bekende 200 zinnen.

Collega-Hematologen in de huidige en vroegere staf. Mijn carrière was gedeeltelijk in een niemandsland tussen patiëntenzorg en onderzoek. Jullie hebben mij nooit het gevoel gegeven dat jullie mij zagen als tweederangs dokter, die te weinig tijd voor goede patiëntenzorg had. Dank daarvoor. Beste Fellows

Hematologie: ik dank jullie voor de boeiende gesprekken en interacties tijdens de opleiding, en ook als we elkaar daarna weer zagen. Mooi om te zien hoe divers jullie leven zich ontwikkeld heeft. Ook voor jullie: we hopen jullie volgend jaar voor een feestje te kunnen uitnodigen.

Ik heb de mogelijkheden gekregen ook buiten het LUMC functies te bekleden. Twee wil ik er met name noemen: met groot plezier ben ik jaren lid geweest van de Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek waar ik groot respect heb gekregen voor het werk van de Commissie en het ambtelijk secretariaat dat er achter staat. Waarde van Gerven, beste Joop, dank voor de verrijking die het lidmaatschap mij heeft gegeven.

De laatste jaren van mijn academische carrière heb ik mogen combineren met de functie van mededirecteur van KWF. Ik heb een lange geschiedenis met KWF. Dat betreft natuurlijk ondersteuning van KWF voor wetenschappelijk onderzoek, maar ook jaren van participatie in wetenschappelijke raden en adviescommissies, en recent als directeur. Beste Johan, ik denk met veel plezier terug aan de afgelopen jaren. Complementair als wij waren aan elkaar, heb ik het gevoel dat we iets moois in de steigers hebben gezet: ik ben ervan overtuigd dat je samen met Carla van Gils en jullie cirkeltrekkers KWF verder zult bouwen en uitbouwen. Dank voor je scherpte en heerlijk gevoel voor humor. En dank aan alle KWF medewerkers!

Om alles wat ik heb gedaan te kunnen verwezenlijken heb je mensen nodig die je ondersteunen en op het rechte pad houden. Het secretariaat hematologie heeft daarvoor gezorgd, van Clary, Noesja, Yvonne en Marianne tot Karien en Gerrie. Gerrie, wij zijn de afgelopen 10 jaar een bijzonder team geweest. Heel veel dank voor wat je allemaal voor mij gedaan en betekend hebt, niet alleen als ik er was maar ook als ik er weer niet was.

Tenslotte mijn gezin en aanwas: wat een rijkdom dat jullie zijn wie je bent, je allemaal in een eigen richting ontwikkelt en ont-

plooit, en complementair elkaar stimuleert en vasthoudt. Jullie zijn mooie voorbeelden van willen behouden wat je hebt, een zekere angst voor het onbekende, maar ook met een aanstekelijke drang om nieuwe dingen uit te proberen! En dat laatste is nodig om ons verder te brengen, op welk speelveld dan ook.

Ik heb gezegd.

