



Universiteit
Leiden

The Netherlands

Melanoom, van biologische inzichten naar klinische innovaties

Doorn, R. van

Citation

Doorn, R. van. (2025). *Melanoom, van biologische inzichten naar klinische innovaties*. Leiden.
Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/4180252>

Version: Publisher's Version

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

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/4180252>

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

Prof.dr. Remco van Doorn

Melanoom, van biologische inzichten naar klinische innovaties



Universiteit
Leiden

Bij ons leer je de wereld kennen

Melanoom, van biologische inzichten naar klinische innovaties

Oratie uitgesproken door

Prof.dr. Remco van Doorn

bij de aanvaarding van het ambt van hoogleraar

Dermatologie, in het bijzonder melanoom

aan de Universiteit Leiden

op vrijdag 24 januari 2025



**Universiteit
Leiden**

Mevrouw de Rector Magnificus, geachte leden van de Raad van Bestuur van het Leids Universitair Medisch Centrum, zeer gewaardeerde toehoorders. Dank voor uwkomst naar het Academiegebouw van Universiteit Leiden om te luisteren naar de inaugurele rede waarmee ik het ambt van hoogleraar Dermatologie, in het bijzonder melanoom aanvaard.

We bevinden ons in een historisch gebouw dat oorspronkelijk dienstdeed als kapel van een klooster en in gebruik is genomen door de universiteit die in 1575 is opgericht. De universiteit was een cadeau van Willem van Oranje, als beloning voor het moedige verzet van de Leidse bevolking tegen de Spanjaarden. Het is een gedenkwaardig jaar, want op 8 februari zal Universiteit Leiden precies 450 jaar bestaan.

Om mijn onderwerp in te leiden wil ik met een andere plaatsbepaling beginnen, namelijk de plaats van dermatologie en melanoom binnen de geneeskunde. Dermatologie is een vakgebied dat zich bezighoudt met de studie van de huid en huidziekten. Als tak van de geneeskunde heeft dermatologie vele kleinere zijtakken, zoals auto-immuunziekten van de huid, erfelijke huidziekten en huidtumoren. Er worden ongeveer 3000 huidziekten onderscheiden, als blaadjes aan die zijtakken. Het vak omvat onder meer allergologie, dermatochirurgie, psychodermatologie, flebologie, lasertherapie en heeft raakvlakken met verschillende andere specialismen. Niet alleen in de variëteit aan pathologie, maar ook in termen van zorgvraag is dermatologie een breed vak. Ruim veertien procent van de consulten bij huisartsen betreft een huidaandoening. Huidziekten verlagen de kwaliteit van leven aanmerkelijk en zijn in een deel van de gevallen geassocieerd met ziekten van andere organen.

Als medisch specialisme wordt dermatologie gekenmerkt door visuele puzzels. De collega dermatologen onder u weten dat het vinden van de juiste diagnose veel voldoening geeft. We herkennen het ziektebeeld niet altijd onmiddellijk, maar vaker komen we tot de diagnose in een proces dat lijkt op hoe kinderen met een blokkendoos spelen. De vorm van het

dermatologische blokje wordt hierbij bepaald door hoe de huidafwijkingen er precies uitzien, de distributie ervan, de medische voorgeschiedenis en soms resultaten van bloed- of pathologisch onderzoek. Wanneer het blokje precies door een van de openingen in de blokkendoos past, dan heb je de goede diagnose. Een combinatie van nauwkeurig observeren en patroonherkenning. Dermatologie heeft een eigen terminologie en veel ingewikkelde namen voor ziekten, zoals het Vogt-Koyanagi-Harada syndroom, of nog ingewikkelder bulleuze congenitale ichthyosiforme erythrodermie van Siemens. Hermann Siemens, de eerste hoogleraar in de huidziekten in Leiden, heeft zijn naam aan deze ziekte gegeven. Bij het oplossen van visuele puzzels speelt het classificeren van huidafwijkingen op basis van vorm en kleur een belangrijke rol. De Zweedse plantkundige Carl Linnaeus, die de Leidse Hortus Botanicus gelegen achter dit gebouw vaak heeft bezocht, was een grondlegger van het classificeren van planten in klassen en soorten op grond van morfologische kenmerken. Op soortgelijke wijze onderscheidt de dermatoloog verschillende huidziekten die zich bijvoorbeeld manifesteren met ringvormige rode vlekken. Binnen dermatologie wordt bij het bepalen van de diagnose vooral classificatie van ziekten op basis van morfologie gebruikt, als in de plantkunde. Voor de keuze van de behandeling wordt meer uitgegaan van een classificatie op basis van het onderliggend ziektemechanisme.

Na instellen van de juiste behandeling treedt een zichtbare verbetering op, die voor de patiënt een groot verschil kan maken. Voor dermatologie geldt in het bijzonder dat inzicht in de immunologie en genetica nodig is om tot de beste behandeling te komen. Een significante ontwikkeling van de laatste jaren is de komst van een nieuwe klasse van behandelingen voor ontstekingsziekten van de huid, therapeutische antilichamen gericht tegen ontstekingswitten. Hiermee kunnen immuun responsen in de huid worden onderdrukt met indrukwekkende effectiviteit op ziekten zoals atopisch eczeem en psoriasis. De ontwikkeling van deze behandelingen is mogelijk gemaakt door het ontrafelen van de rol van ontstekingswitten bij deze ziekten.

Melanoom is een vorm van huidkanker die uitgaat van melanocyten, de pigmentcellen van de huid. In Nederland wordt melanoom jaarlijks bij 7000 personen geconstateerd. Het risico om tijdens het leven melanoom te ontwikkelen is 1 à 2%. Personen met een licht huidtype, veel moedervlekken, frequente zonverbrandingen of familiair voorkomen van melanoom hebben een hoger risico. Ongeveer 5% van de patiënten met melanoom heeft aantoonbare uitzaaiingen (metastasen) in interne organen op het moment van diagnose en zo'n 10% van de patiënten ontwikkelt deze metastasen tijdens het ziektebeloop. Naar schatting 900 patiënten overlijden elk jaar aan de gevolgen van melanoom in Nederland. Wanneer melanoom in een vroeg stadium, bij een lage tumordikte, wordt gediagnosticeerd, dan leidt chirurgische verwijdering in de meeste gevallen tot genezing. Het detecteren van melanoom in een vroeg stadium is daarom cruciaal. Dit vergt echter oefening en ervaring. Het verschil met atypische moedervlekken, groter en onregelmatig van vorm en kleur, kan subtiel zijn. Dit leidt enerzijds tot het missen van de diagnose melanoom en anderzijds tot onnodige verwijdering van goedaardige huidafwijkingen. Bij het onderzoek maken dermatologen gebruik van een dermatoscoop (een handmicroscoop), van fotografische opnamen van de gehele huid en soms andere apparatuur. Gedigitaliseerde beeldanalyse met toepassing van artificial intelligence (AI) heeft potentie als ondersteuning voor het herkennen van melanoom, omdat het bij uitstek geschikt is voor patroonherkenning. Op dit moment is AI in de klinische praktijk nog van beperkte waarde.

Het management van patiënten met melanoom is het werkveld van verschillende specialisten. Het microscopisch onderzoek voor het vaststellen van de diagnose wordt uitgevoerd door pathologen. De behandeling van patiënten met uitzaaiingen in interne organen en lymfklieren wordt gedaan door oncologen en chirurgen. Er werken meer specialismen samen, waaronder klinische genetica, KNO, radiologie, nucleaire geneeskunde, oogheelkunde en radiotherapie. In de meeste gevallen van melanoom blijft de ziekte beperkt tot de huid en is de dermatoloog hoofdbehandelaar.

In de laatste twee decennia hebben oncologen beschikking gekregen over effectievere therapieën voor patiënten met uitgezaaid melanoom. Er is nu beschikking over targeted (doelgerichte) therapie. Hierbij gaat het om geneesmiddelen gericht tegen specifieke eiwitten, waarmee selectief tumorcellen worden gedood. Remmers van het BRAF eiwit en het MEK eiwit hebben een sterk, maar helaas doorgaans tijdelijk, effect op gemetastaseerd melanoom met een mutatie in het *BRAF* gen. Een nog grotere doorbraak in de behandeling van uitgezaaid melanoom vormen de immuun checkpoint remmers. Dit zijn therapeutische antilichamen die de response van bepaalde immuuncellen (T lymfocyten) tegen melanoomcellen activeren. Deze vorm van immunotherapie heeft bij een deel van de patiënten met gemetastaseerd melanoom langdurige behandel effecten. Voor de ontdekking van immuun checkpoint remmers als therapie voor kanker is in 2018 de Nobelprijs uitgereikt. Het wordt gegeven aan patiënten met orgaan- en met lymfkliermetastasen. Zelfs patiënten zonder aangetoonde metastasen, maar met hoog risico hierop, kunnen baat hebben bij aanvullende immunotherapie, om progressie van de ziekte te voorkomen. Deze ontwikkeling betekent meer betrokkenheid van dermatologen werkzaam in de melanoomcentra bij dit type behandeling. Naast geneesmiddelen en therapeutische antilichamen kunnen oncologen sinds enige tijd metastatisch melanoom ook behandelen met cellen. Bij cellulaire therapieën wordt een transfusie gegeven met immuuncellen geïsoleerd uit de tumor of het bloed van patiënten. Deze T lymfocyten kunnen, na expansie en activatie, melanoomcellen herkennen en elimineren. Om de doeltreffendheid te vergroten kunnen de T lymfocyten zelfs genetisch worden gemodificeerd voor transfusie, zogenaamde TCR T cellen en CAR T cellen. John Haanen en Christian Blank, beiden oncoloog in Antoni van Leeuwenhoek ziekenhuis en aangesteld als hoogleraar aan deze universiteit, hebben voor echte vooruitgang gezorgd in de immunotherapie bij metastatisch melanoom.

Melanoom is een speerpunt in het LUMC. Er is met name grote expertise bij de behandeling van zeldzame typen melanoom, zoals familiair melanoom, oogmelanoom en mu-

cosaal melanoom. Het Antoni van Leeuwenhoek ziekenhuis, waarmee we intensief samenwerken en waar ik in deeltijd als dermatoloog actief ben, is eveneens een groot landelijk centrum voor melanoom.

In 5 tot 10% van de gevallen komt melanoom niet geïsoleerd voor, maar bij meer leden van een familie. Men spreekt dan van familiair of erfelijk melanoom. Sinds de jaren '80 wordt in het LUMC onderzoek verricht naar de genetica van familiair melanoom, in een samenwerking van de afdeling dermatologie en klinische genetica. Ik heb me laten vertellen dat dit onderzoek begon met de observatie van een operatieassistente in LUMC. Het was haar opgevallen dat patiënten geopereerd aan melanoom vaak dezelfde achternaam hadden. Inderdaad bleken het familieleden van elkaar, vooral afkomstig uit Katwijk en omgeving. Deze bevinding wees op het bestaan van een erfelijke factor die het risico op melanoom verhoogt. Bij genetisch onderzoek verricht aan deze families is de belangrijkste oorzaak van familiair melanoom ontdekt: een erfelijke variant in het *CDKN2A* gen. Dit gen, *CDKN2A*, is het belangrijkste melanoom risico gen en codeert voor de twee tumor suppressor eiwitten, p16 en p14. Er komt een specifieke inactiverende variant van het *CDKN2A* gen voor in Nederland, die de p16-Leiden mutatie wordt genoemd. Er zijn recent meer melanoom risico genen ontdekt waaronder *BAP1*, *MITF* en een groep genen betrokken bij de stabilisatie van de uiteinden van chromosomen. Draggers van varianten van deze genen hebben een sterk verhoogd risico op melanoom en soms op andere tumortypen. In Nederland wordt de DNA diagnostiek bij familiair melanoom voornamelijk in het LUMC verricht, op de afdeling Klinische Genetica. Deze afdeling heeft grote expertise op het gebied van geavanceerde DNA analyses bij erfelijke tumorsyndromen. Met klinisch genetici Thomas Potjer en Maartje Nielsen, en met MDL arts Monique van Leerdam en oogarts Gre Luyten, hebben we zorgpaden ingericht voor dragers van genvarianten van *CDKN2A* en van *BAP1*. In het merendeel van de patiënten is de erfelijke basis van familiair melanoom echter nog niet geheel duidelijk. Leden van honderden families,

meer dan 1000 patiënten, ondergaan periodiek dermatologisch onderzoek en sommigen daarvan ook radiologisch en oogheelkundig onderzoek in LUMC. Het is een van de grootste cohorten patiënten met familiair melanoom wereldwijd. Het LUMC wordt dan ook nationaal en in Europees verband als expertisecentrum erkend. We participeren actief in het European Reference Network Genturis en het internationale melanoom genetica consortium GenoMel. Hieraan hebben in het verleden ook Wilma Bergman, Nelleke Gruis en Nicole Kukutsch, eerder verbonden aan onze afdeling, bijgedragen. De bijzondere patiëntenpopulatie en goede onderzoeksfaciliteiten in LUMC bieden een geschikte omgeving om de genetica van melanoom op te helderen.

Een overkoepelend doel van mijn leeropdracht is om het management van patiënten met melanoom te verbeteren, door middel van translationeel onderzoek. Hierbij richt ik me vooral op de vroege stadia van melanoom en op familiair melanoom. Translationeel onderzoek vormt de schakel tussen fundamenteel en klinisch onderzoek en kan twee kanten op werken: met een vraag of observatie uit de kliniek naar het lab, of met een onderzoeksbevinding uit het lab naar toepassing in de kliniek. In het komende decennium zullen ontwikkelingen op het gebied van genomics, tumor immunologie en artificial intelligence leiden tot vooruitgang in de diagnose en therapie van patiënten met melanoom. Academische dermatologie speelt een centrale rol bij het introduceren van deze innovaties, omdat veel van de nieuwe diagnostische hulpmiddelen en behandelingen zullen worden toegepast bij patiënten met melanoom in een vroeg stadium.

Met het verbeteren van het management van melanoom worden vier elementen bedoeld: verbeteren van de diagnose (vaststellen om welke ziekte het gaat), de prognose (voorspellen van het beloop van de ziekte), de preventie (voorkomen of vroeg opsporen van de ziekte) en de behandeling (genezen of controleren van de ziekte). Het werk van artsen is in zekere zin eenvoudig, want het bestaat altijd uit deze vier elementen, diagnose, prognose, preventie en behandeling. De grote voor-

uitgang van de laatste decennia is voortgekomen uit ontdekkingen in de biologie van melanoom, vooral de tumorgenetica en immunologie. Om het management van patiënten met melanoom verder te verbeteren is een dieper inzicht in de biologie van melanoom nodig. Alleen met begrip van de biologie en met toepassing van nieuwe technologie kan betere diagnose, prognose, preventie en behandeling worden bereikt. Om toe te lichten met welke onderzoeksvragen ik me zal bezighouden is het daarom nodig om meer te vertellen over de ontwikkeling van melanoom op microscopisch niveau.

Het domein dat we hiervoor moeten betreden, dat van de biologie, is intrigerend en ingewikkeld. Cellen, DNA, eiwitten en biologische processen zitten ingenieuzer en soms anders in elkaar dan je verwacht. De mens wordt gevormd uit 37 biljoen cellen, waarvan ongeveer 3 miljard melanocyten, de pigmentcellen van de huid. Er bestaat complexiteit op grofweg twee niveaus, dat van de cel en dat van het orgaan.

Ten eerste de menselijke cel. Deze is 3/100 van een millimeter in doorsnede, maar opgebouwd uit meer onderdelen dan een verkeersvliegtuig. In cellen wordt informatie overgedragen van DNA naar RNA naar eiwitten waarmee metabolisme, celdeling en een scala aan biochemische processen worden gereguleerd. Het DNA dat in elke kern opgevouwen is bestaat uit 3 miljard unieke nucleotiden. Wanneer elk nucleotide als een letter van een code wordt beschouwd, dan beslaat de code in het DNA 6000 boeken van 300 bladzijden. Een bibliotheek aan genetische informatie in elke celkern. Er zijn ongeveer 20.000 genen die voor eiwitten coderen, als de betekenisvolle woorden verscholen in een brij van letters van de DNA code. Op het niveau van DNA, RNA en eiwitten zijn er verschillende regulatiesystemen actief die samen dynamische biologische processen in de cel mogelijk maken.

Een tweede factor die de biologie van tumoren complex maakt is de organisatie van individuele cellen in weefsels en organen. Cellen opereren niet geïsoleerd, maar zijn ingebed in dynamische weefsels waarin differentiatieprocessen spelen en cellen continu communiceren met andere cellen. Deze com-

municatie met cellen van het bindweefsel, de bloedvaten en het immuunsysteem geschiedt door uitgescheiden factoren en cel-cel interacties.

Melanoom is op vele verschillende vlakken anders dan het gezonde weefsel waaruit het ontstaat. Er is een scala van veranderingen in melanoomcellen en de omliggende cellen in het weefsel, zoals van eiwit modificaties, productie van groeifactoren, DNA methylering, mitochondriaal metabolisme, miRNA expressie, lipiden samenstelling en tal van andere aspecten. Vaak is het onduidelijk wat hoofdzaak is en wat bijzaak. En vooral wat kan worden gebruikt om een tumor aan te tonen voor de diagnose, om het ziektebeloop te voorspellen voor de prognose en wat een specifieke kwetsbaarheid met zich meebrengt voor de behandeling. Bij behandeling gaat het door- gaans om het vinden van de achilleshiel van tumorcellen; een specifieke gevoeligheid voor een therapie die wel de tumorcellen treft, maar normale cellen niet. Daarbij is elke tumor weer anders en verschillen zelfs de maligne cellen binnen een tumor van elkaar.

Om te beginnen meer over het tumorgenetische perspectief op melanoom. Zoals alle vormen van kanker wordt melanoom primair veroorzaakt door mutaties, veranderingen in het DNA. Melanoom kan ontstaan wanneer een specifieke combinatie van genen getroffen wordt door mutaties. Naast mutaties worden ook epigenetische veranderingen in melanoomcellen aangetroffen. Het gaat daarbij onder meer om DNA methylering veranderingen. Aan miljoenen nucleotiden in het DNA kan een chemische methyl-groep worden gebonden. Methylering van het DNA kan van invloed zijn op de vouwing van DNA in de celkern en daarmee activiteit van de genen. Het DNA methylering patroon in melanoomcellen vertoont veranderingen die ook kunnen bijdragen aan het maligne gedrag.

Mutaties in cellen hebben drie hoofdoorzaken: ten eerste erfelijke DNA varianten die het risico op ontwikkeling van kanker verhogen, ten tweede fouten die optreden bij het kopiëren van het DNA voor de celdeling, en ten derde omgevingsfactoren die het DNA beschadigen. Een belangrijke

omgevingsfactor verantwoordelijk voor mutaties in melanoom is ultraviolette straling. Dit is een bestanddeel van het zonlicht waaraan de huid dagelijks wordt blootgesteld. Van de duizenden mutaties in melanoomcellen wordt een deel, ook van de oorzakelijke mutaties, geïnduceerd door UV straling. We worden gelukkig tegen de schadelijke effecten van UV beschermd door pigmentatie, dat UV straling absorbeert, en door DNA reparatiemechanismen. Zonder actieve DNA reparatie in de huidcellen zouden wij allen op jonge leeftijd huidkanker ontwikkelen. De erfelijke aanleg, en dan vooral voor een licht huidtype, bepaalt het basale risico op melanoom; overmatige blootstelling aan zonlicht kan dit risico verhogen. Naar schatting zou tenminste de helft van de gevallen van melanoom voorkomen kunnen worden door bescherming van de huid tegen schadelijke UV straling.

Melanoom moet ook vanuit het perspectief van biologie van de huid beschouwd worden. De melanocyten waaruit melanoom ontstaat, bevinden zich in de opperhuid en de haarzakjes, waar ze het pigment melanine produceren dat de huid en haren hun kleur geeft en UV straling absorbeert. De huid is het grensvlak tussen de biologische binnenwereld en de invloeden van de buitenwereld. Het vormt een fysieke en immunologische barrière tegen micro-organismen, toxische stoffen en mechanische krachten. Immuuncellen zijn vaste bewoners van de huid, als soldaten die de grens bewaken. De huid en haren geven ons verder tastzin, temperatuurregulatie en vitamine D synthese. Hoewel de huid een statische deklaag lijkt te zijn, zoals het roze laagje op een tompouce, is het in werkelijkheid een dynamisch orgaan opgebouwd uit 20 verschillende celtypen. In de opperhuid is er een continu proces van celdeling en uitrijping om de hoornlaag te vormen. Er is een circulatie van immuuncellen die surveilleren om infiltrerende micro-organismen te elimineren. In de celkern worden doorlopend DNA-beschadigingen gerepareerd. Bij verwonding worden stamcellen gemobiliseerd om de opperhuid te regenereren. Als je interesse hebt in genetica, oncologie, immunologie of stamcelbiologie dan is dermatologie fantastisch: ziekteprocessen zijn direct zichtbaar en

het weefsel is toegankelijk voor onderzoek. Het is dan ook niet verwonderlijk dat veel fundamentele inzichten zijn verkregen uit onderzoek van de huid.

We hebben nu een soort model voor de ontwikkeling van melanoom. Stelt u zich een melanocyt voor, gelegen in de opperhuid. In het DNA in de celkern ontstaan mutaties, door toevallige fouten bij het kopiëren van het DNA en door inwerking van UV straling. Genmutaties leiden tot verandering in de hoeveelheid en in de activiteit van de eiwitten waarvoor ze coderen. Deze veranderingen op eiwit niveau resulteren weer in verstoring van signaaltransductiepaden en processen in de cel. Wanneer een specifieke combinatie van mutaties optreedt in genen zoals *BRAF*, *TERT*, *CDKN2A* en *PTEN* kunnen biologische processen zodanig verstoord raken dat maligne ont-aarding optreedt. De essentiële kenmerken hiervan zijn onge-reemde celdeling en het vermogen om uit te zaaien. De kwaad-aardig veranderde melanocyt onttrekt zich aan controle door naburige cellen in de huid, gaat ongeremd delen, infiltreert in omliggend weefsel en zaait via de lymfvaten en bloedvaten uit naar andere organen. De melanoomcellen ontsnappen hierbij aan surveillerende immuuncellen.

Met deze voorstelling van de ontwikkeling van melanoom in gedachten kunnen we in meer detail de onderzoeksvragen bespreken waarmee ik me in de komende jaren zal bezighouden. Twee grotere onderzoeksprojecten hebben onze primaire aandacht en die wil ik eerst bespreken. Vervolgens zal ik enkele onderzoeksprojecten toelichten die uitgevoerd worden in samenwerkingen.

Voordat ik de indruk zou wekken dat onze onderzoeksgroep het gehele melanoom vraagstuk in de komende jaren zal oplossen, wil ik onze aspiraties meteen in een realistisch perspectief plaatsen. Over melanoom verschijnen jaarlijks 8000 wetenschappelijke artikelen. Er worden wereldwijd miljarden euro's geïnvesteerd in kankeronderzoek. Onze onderzoeksgroep is klein en voor het doen van onderzoek volledig afhankelijk van externe fondsen. Wanneer we er in zouden slagen een origineel inzicht over de biologie van melanoom of een

kleine verbetering in de zorg voor melanoom toe te voegen, dan zou dat al veel betekenen en de missie geslaagd zijn. Het zal veel werk, verstandige keuzes en een dosis geluk vergen. Toch plaatst het unieke cohort van patiënten met erfelijk melanoom in de regio Leiden, de sterke onderzoeksgroepen met uitstekende faciliteiten in het LUMC en de samenwerkingsverbanden ons in een goede positie om nieuwe inzichten en innovaties te realiseren.

Het eerste grotere onderzoeksproject dat ik wil bespreken is gericht op moedervlekken en cellulaire senescence. In 1965 werd een artikel gepubliceerd door Leonard Hayflick waarin hij beschreef dat cellen in kweek na een aantal delingen stoppen met prolifereren. De staat waarin deze cellen zich bevinden wordt aangeduid met de term cellulaire senescence. Niet alleen door langdurige celdeling, maar ook door mutaties in *RAS* genen kunnen cellen in deze staat geraken. Senescence wordt gekenmerkt door het verlies van capaciteit tot celdeling, door metabole veranderingen en door het uitscheiden van ontstekingseiwitten. Dat senescence niet alleen in celkweek optreedt, maar ook in weefsels en organen, is aangetoond door Daniel Peeper, hoogleraar functional genomics werkzaam in het Nederlands Kanker Instituut. Met patholoog Wolter Mooi en zijn promovendi liet hij zien dat moedervlekken bestaan uit melanocyten die in een staat van senescence verkeren ten gevolge van een mutatie in het *BRAF* gen. Nu alweer wat jaren geleden heb ik een periode in zijn lab mogen werken. Ik vroeg me daar destijds al af of het mogelijk zou zijn om selectief de moedervlek-cellen, in die staat van senescence, te elimineren. Als klinische toepassing zou dit waardevol zijn bij de behandeling van kinderen geboren met grote aangeboren moedervlekken. Deze zogenaamde reuzen congenitale nevi zijn niet alleen cosmetisch storend, maar kunnen ontaarden in melanoom. Er is grote behoefte aan een andere behandeling dan ingrijpende chirurgie voor deze kinderen. Voor patiënten met erfelijk melanoom zou elimineren van atypische moedervlekken ook een preventief effect op melanoom vorming hebben. Toen ik jaren later een voordracht bijwoonde waarin werd gepresenteerd

over experimentele geneesmiddelen die selectief senescent cellen kunnen elimineren werden mijn eerdere ideeën gereactiveerd. Deze experimentele geneesmiddelen, senolytica genaamd, zijn vooral onderzocht als behandeling voor verouderingsziekten. De vraag die ik me stelde is of bepaalde senolytica gebruikt zouden kunnen worden als geneesmiddel voor aangeboren moedervlekken. In ons lab werken we nu al enkele jaren aan het uitwerken van een senolytische strategie als behandeling voor aangeboren moedervlekken. We hebben een specifieke gevoeligheid, als een achilleshiel, gevonden waarmee we gekweekte melanocyten die in een staat van senescence zijn gebracht kunnen elimineren. Deze moedervlek-achtige cellen blijken namelijk zeer gevoelig voor geneesmiddelen die enzymen remmen betrokken bij het ontgiften van een klasse van metabolieten. Voor deze lijn van onderzoek wil ik credit geven aan Tim van Groningen, een moleculair bioloog in onze groep met wie ik hoop hieraan verder te kunnen werken. De therapeutische strategie om senescent melanocyten te elimineren blijkt ook effectief wanneer we aangeboren moedervlekken, verkregen van patiënten, in 3D kweek houden en dan behandelen. Op dit moment leggen we de laatste hand aan een manuscript waarin we de bevindingen beschrijven van tientallen proeven met transcriptomics, metabolomics, inactivatie van verschillende genen en geavanceerde huidkweken. Benaderingen om selectief cellen in senescence te elimineren kunnen bredere relevantie hebben, voor de behandeling van gevorderd melanoom en zelfs voor verouderingsziekten.

Het tweede onderzoeksproject waaraan we werken is gericht op erfelijk melanoom ten gevolge van een variant in het *CDKN2A* gen. Dragers hiervan hebben een sterk verhoogd risico op melanoom, ontwikkelen vaker melanoom op jonge leeftijd, multipel melanoom, en hebben hoger risico op alvleesklierkanker. Vooral in de regio Leiden zijn er veel dragers van een specifieke *CDKN2A* genvariant, de p16-Leiden mutatie. In het *CDKN2A* gen komen niet alleen erfelijke veranderingen voor, maar ook verkregen mutaties. Tenminste de helft van de melanomen en meer dan 10% van andere vormen van kanker hebben een

verkregen mutatie in dit gen. Leids onderzoek heeft bijgedragen aan de identificatie van *CDKN2A* genvarianten als oorzaak van erfelijk melanoom en alveesklierkanker. De vraagstellingen die we nu proberen te beantwoorden zijn: wat zijn de exacte consequenties van inactivatie van het *CDKN2A* gen in de vorming van melanoom? En welke afhankelijkheden en kwetsbaarheden voor behandeling brengt een genetisch defect in *CDKN2A* met zich mee? Het doel is opnieuw om de achilleshiel van melanoomcellen met deze mutatie te vinden. Op het Center for Proteomics en Metabolomics van LUMC zijn eiwitten en metabolieten gekarakteriseerd in melanocyten na genetische inactivatie van *CDKN2A*. Verder hebben we in samenwerking met een onderzoeksgroep in Cambridge, Engeland en met de afdeling Cel en Chemische Biologie van LUMC systematisch alle genetische afhankelijkheden geanalyseerd die voortvloeien uit *CDKN2A* mutatie en simultaan het effect van duizenden experimentele geneesmiddelen getest, in genetische en farmacologische screens. Deze analyses verrichtten we overigens ook voor de moedervlek-achtige melanocyten in een staat van senescence. We beschikken nu over een goed beeld van de moleculaire veranderingen in melanocyten en melanoomcellen die optreden door *CDKN2A* mutatie. Deze multi-omics analyses, gesteund door het Leiden Center for Computational Oncology, bevestigen dat inactivatie van *CDKN2A* bredere consequenties heeft dan alleen deregulatie van de celcyclus. Zonder te proberen om een promotietraject te destilleren in een minuut, lijkt dit onderzoek te tonen dat melanoomcellen na inactivatie van het *CDKN2A* gen gevoelig worden voor remming van bepaalde mitochondriale eiwitten. Aan dit onderzoek werken twee zeer getalenteerde onderzoekers, promovenda Inger Kreuger en computational biologist Roderick Slieker. Aanvullend aan deze analyses hebben we de overgang van moedervlek naar melanoom met zogenaamde spatial transcriptomics en imaging CyTOF methoden onderzocht. Analyse van de miljoenen datapunten van zowel de tumorcellen als de immuuncellen heeft ons weer aanknopingspunten voor onderzoek naar de veranderingen in het tumor immuun micromilieu bij de overgang van goedaardig naar kwaadaardig opgeleverd.

Naast deze twee onderzoekslijnen participeren we in verschillende onderzoeksprojecten in grotere samenwerkingsverbanden. Enkele hiervan wil ik gerangschikt volgens de klinische doelen van betere diagnostiek, prognostiek, preventie en behandeling toelichten. Bij diagnostiek is een vraag hoe we beter melanoom kunnen onderscheiden van atypische moedervlekken. We participeren al lang in onderzoek naar imaging modaliteiten, door de diagnostische accuratesse van nieuwe technologieën in onze bijzondere patiëntenpopulatie te testen. Eerder hebben we samengewerkt met onderzoekers van Erasmus MC bij het testen en verbeteren van Raman spectroscopie voor dit doel. In de komende jaren zullen we met onderzoekers van NKI-AvL hyperspectral imaging evalueren en verder ontwikkelen. Bij digitale beeldanalyse kan gebruik worden gemaakt van artificial intelligence methoden voor het herkennen van patronen die duiden op melanoom. Onze afdeling beschikt over een database van duizenden fotografische opnames van melanomen en atypische moedervlekken, die we kunnen gebruiken worden voor het trainen van AI algoritmes.

9

De prognose bepalen, het ziektebeloop voorspellen is voor patiënten met melanoom cruciaal. Komt het melanoom terug? Moeten we wel of niet met aanvullende immunotherapie behandelen? De indicatoren die we hiervoor hebben zijn grof; we baseren ons voornamelijk op de dikte van het melanoom. Zeker nu patiënten met hoog risico op uitzaaiingen aanvullend met immunotherapie kunnen worden behandeld is preciezere identificatie van die patiënten die hiervan baat kunnen hebben nodig. Tijdens mijn promotie onderzoek heb ik een periode in een lab in Columbia, Missouri gewerkt aan het bepalen van DNA methylatie patronen in cutane T-cel lymfomen. Later hebben op onze afdeling promovendi Linda Gao en Catarina Salgado onderzoek gedaan naar DNA methylatie veranderingen in melanoom. Dit heeft onder meer diagnostische en prognostische DNA methylatie biomarkers opgeleverd. Onlangs zijn er potentere technologieën geïntroduceerd waarmee simultaan methylatie van miljoenen nucleotiden in kleine tumorbipten kan worden geanalyseerd. Deze methode wil-

len we, in samenwerking met Maastricht UMC en een biotech bedrijf, toepassen op tumorweefsel en mogelijk op bloed van patiënten met melanoom, om zo preciezer melanoom met agressief gedrag te kunnen detecteren.

Voorkomen is beter dan genezen luidt het spreekwoord dat het belang van preventie uitdrukt. Hiervoor zijn doordachte landelijke campagnes met informatie over de gevaren van overmatige blootstelling aan zonlicht, vooral op de kinderleeftijd, essentieel. Huidkanker is de meest voorkomende vorm van kanker bij de mens, maar behoort ook tot de best te voorkomen typen. Preventie kan daarnaast betekenen vroege diagnose van melanoom, om de vorming van levensbedreigende metastasen te voorkomen. Vroegdiagnostiek begint met het identificeren van personen met een hoog risico op melanoom, zodat deze kunnen worden voorgelicht en periodiek onderzocht. Dit risico kunnen we schatten door het beoordelen van het huidtype en het moedervlekken patroon, maar ook erfelijke factoren zijn hier van belang. In de komende jaren zullen bioinformaticus Oleh Dzyubachyk van de afdeling radiologie van het LUMC, Tobias Sangers, dermatoloog in opleiding in Leiden, en ik een onderzoek uitvoeren, gericht op het schatten van het risico op melanoom op basis van AI-ondersteunde analyse van total body foto's, klinische en genetische factoren. Hiermee willen we een meer gepersonaliseerde vorm van preventie bereiken.

Het genetisch defect dat ten grondslag ligt aan familiair melanoom is in meer dan de helft van de gevallen onbekend en we participeren in internationale studies om de oorzakelijke genvarianten op te sporen. Klinisch geneticus Thomas Potjer van het LUMC analyseert bijvoorbeeld de impact van combinaties van genvarianten (polygene risk scores) op melanoom risico. Een deel van ons melanoom genetica onderzoek wordt uitgevoerd in het Sanger Instituut in Engeland onder leiding van David Adams. Met Sofia Obolenski, een promovenda die aan deze universiteit haar proefschrift zal verdedigen, participeren we in studies om systematisch de effecten van alle mogelijke varianten in melanoom risico genen te analyseren.

Wat betreft behandeling: het is gebruikelijk om na excisie van een melanoom een tweede excisie te doen waarbij een extra marge huid wordt verwijderd om terugkeer van de ziekte te voorkomen. Er is nauwelijks bewijs dat deze tweede excisie overlevingswinst oplevert. We zullen met Marieke Straver, chirurg in Haaglanden Medisch Centrum, dermatologen en chirurgen van LUMC en AvL een studie verrichten waarbij we zullen nagaan of deze tweede excisie kan worden weggelaten. Deze Norma trial past in een beweging van de-escaleren van chirurgische behandelingen bij kanker.

Een veelbelovende ontwikkeling, zoals eerder benoemd, is het geven van aanvullende immunotherapie aan patiënten met melanoom in een vroeg stadium om uitzaaiingen later te voorkomen. Dergelijke studies worden geïnitieerd door Tanja de Gruijl van Amsterdam UMC en Christian Blank van AvL. Wij en dermatologen werkzaam in de andere melanoomcentra behandelen graag in studieverband onze hoog-risico melanoom patiënten met aanvullende immunotherapie, om zo progressie van de ziekte te voorkomen.

Een aspect dat wat mij betreft meer aandacht verdient is de behandeling van angst en onzekerheid die de diagnose melanoom met zich meebrengt. U kunt zich voorstellen dat het dragen van een erfelijke factor die het risico op melanoom sterk verhoogt een zware psychische last kan zijn, zeker wanneer eerder familieleden door deze agressieve vorm van huidkanker zijn getroffen. We ondersteunen daarom actief studies die klinisch psychologen van het LUMC doen naar de effectiviteit van EMDR als mogelijke behandeling voor excessieve angst bij deze patiënten.

Naast onderzoek en patiëntenzorg is onderwijs een essentieel onderdeel van de leeropdracht. Onderwijs en nascholing op het gebied van melanoom, dermatologie en cutane biologie, aan studenten geneeskunde en biomedische wetenschappen, aan artsen in opleiding, aan huisartsen en specialisten. Bij onderwijs gaat het niet alleen om een college, een werkgroep of een nascholing te geven, maar ook om het overdragen van kennis, vaardigheden en enthousiasme aan stagiaires, promovendi

en arts-assistenten. Het is onze taak om hen de ruimte te geven hun talenten te ontplooien.

Wat opvalt is dat het aantal uren besteed aan dermatologie tijdens de studie geneeskunde aan meer universiteiten is afgenomen. We merken aan de kwaliteit van de verwijzingen door huisartsen en specialisten dat dermatologie onvoldoende in de studie aan bod komt. Er is voor dermatologie meer aandacht in het medische curriculum nodig en ik zal me hiervoor proberen in te zetten.

Dat ik u hier nu mag toespreken is zeker niet mijn verdienste alleen. Het is niet doenlijk om de lange lijst met mensen die bij de patiëntenzorg, het onderzoek en het onderwijs betrokken zijn te bedanken. In plaats daarvan wil ik een paar beslissende momenten proberen te beschrijven die een indruk geven van de invloed en steun van sommigen. Om te beginnen een beeld van de situatie nu op de afdeling dermatologie van het LUMC, waar mijn waardering uitgaat naar de collega stafleden. In het bijzonder naar Maarten Vermeer, voor het leiden van onze afdeling waar iedereen met plezier werkt. Maar vooral voor visie en al onze interacties, sinds 1998 al. Op de polikliniek werken 15 dermatologen-in-opleiding, allen veelbelovende professionals. Het is altijd plezierig en leerzaam om samen dermatologische puzzels op te lossen op de spreekuren voor melanoom, blaarziekten, kinderdermatologie of bij consulten op de verpleegafdelingen. We vormen met het secretariaat, de verpleegkundigen en doktersassistenten een soort dorpje binnen het ziekenhuis, waar 20.000 consulten per jaar worden afgehandeld. Met de oncologisch chirurgen Jos van der Hage, Gerrit-Jan Liefers, de medisch oncologen Ellen Kapiteijn, Stephanie Zunder en Frank Speetjens en andere collega's van de tumor werkgroep melanoom vormen we een goed team. Jos van der Hage is als hoogleraar chirurgie promotor van Daan Rauwerdink, een van de onze dermatologen-in-opleiding die binnenkort zijn proefschrift zal verdedigen. De goede samenwerking geldt ook voor de collega's op de afdeling dermatologie van het AvL waar ik in deeltijd werk, in het bijzonder Elsemieke Plasmeijer en Marcel Bekkenk. Met hen en andere

dermatologen hebben we de zogenaamde LAMA opgericht, de Leiden Amsterdam Melanoma Association, om samenwerking van LUMC, AvL en Amsterdam UMC op het gebied van onderzoek naar melanoom te bevorderen. De melanoom onderzoeksgroep in LUMC is ingebed in de grote research afdeling Cel en Chemische Biologie, waar veel expertise en zeer goede faciliteiten zijn. In ons groepje wil ik de belangrijke rol van Tim van Groningen noemen. Inger Kreuger is promovenda en Arend Boogaard research analist. De omics analyses die Roderick Slieker heeft uitgevoerd bewegen ons naar verschillende uithoeken van de biologie, van nonsense-mediated decay naar oxidatieve fosforylatie. Bij het ontwerpen van de proeven en interpreteren van resultaten worden we vaak geholpen door AG Jochemsen. Ik hoop met deze zeer goede onderzoekers in de komende periode te kunnen oogsten wat we hebben gezaaid. In het research lab dermatologie werkt Abdoel El Ghalbzouri die met promovendus Shidi Wu geavanceerde 3D kweekmodellen voor moedervlek en melanoom genereert. Met Ferenc Scheeren van het dermatologie lab hoop ik meer van de immunologische kant van melanoom ontwikkeling te gaan ophelderen. Wanneer we bij de analyse van data soms rondtasten als in een donkere kamer weet statisticus Jelle Goeman ons altijd feilloos naar het lichtknopje te geleiden.

Dan ongeveer 15 jaar terug naar het NKI in Amsterdam in de onderzoeksgroep van Daniel Peeper, met Thomas, Liesbeth, Chrysiis, Thos en Sirith, na mijn promotieonderzoek. Tijdens dit postdoctorale fellowship kwam ik in aanraking met een ander soort onderzoek, functioneel en met een andere ambitie. Chris Meijer, destijds hoofd van de afdeling pathologie van VUmc, was bij dit KWF-fellowship aangewezen als externe mentor en hij noemde dit type onderzoek 'prutsen met cellen'. Het was een bijzonder leerzame en plezierige periode in het lab bij Daniel. Het onderwerp, cellulaire senescence, de methoden, functionele genoom-wijde screens, zijn me blijven boeien. Mijn waardering gaat uit naar KWF Kankerbestrijding dat dit postdoctorale fellowship, in Amsterdam en in Boston bij het Dana Farber Cancer Institute, heeft mogelijk gemaakt. Deze waardering geldt ook voor andere fondsen en stichtingen, meer dan 10, die later onderzoek financieel hebben ondersteund.

Dan nog weer 7 jaar verder terug naar het VUmc in Amsterdam, waar ik het geluk heb gehad om de opleiding tot dermatoloog te kunnen volgen. Ik had de studie geneeskunde aan de UvA gedaan in het AMC en in die periode al onderzoekstages bij het lab dermatologie in Amsterdam en in Leiden gedaan. In de VU was Theo Starink met zijn fenomenale dermatologische kennis en visuele geheugen opleider. Inmiddels met emeritaat is hij nog steeds actief op onze afdeling. Tom Stoof met een biochemische achtergrond, en veel gevoel voor humor, was er hoofd van de polikliniek. Mijn promotieonderzoek naar cutane T-cel lymfomen tijdens de opleiding in de VU werd begeleid door Rein Willemze, later afdelingshoofd dermatologie in Leiden. Reins toewijding aan lymfom studies, kritische blik op geschreven tekst en gestrengheid (rigour is de betere term in het Engels) zijn in positieve zin vormend geweest. Met mij werden Maarten Vermeer en Marcel Bekkenk door Rein begeleid en dat heeft bijgedragen aan de verbroedering tussen ons, en vriendschap. In VUmc had Kees Tensen, moleculair bioloog en later hoofd van het lab dermatologie in Leiden, een smalle kamer als een lange kijkdoos. Aan het einde van die kamer analyseerde hij achter zijn computer DNA sequenties op de NCBI website. Ik herinner me hoe gefascineerd ik was door de genetische code op het nog maar net beschikbare internet en de relatie van deze code met processen in levende cellen. Met eerst een PCR, later microarrays en andere omics analyses op zoek naar oorzakelijke genetische factoren in cutane T-cel lymfomen heeft Kees en met hem Remco Dijkman de deur naar moleculair biologisch onderzoek verder voor me opengezet.

De periode daarvoor is misschien nog bepalender geweest en verdiende om uitgebreider over te vertellen, als er tijd was geweest: over mijn oom die me gemotiveerd heeft om geneeskunde te studeren, over goede docenten op school en vooral over de basis die mijn vader en moeder me gegeven hebben. Mijn allergrootste dank, voor alles, gaat uit naar Juliette. Voor Floris en Thomas hier naast haar op de 1e rij heb ik na de boeken van Harry Potter en Pinkeltje en de boze tovenaars eindelijk weer kunnen voorlezen. Een wat minder spannend verhaal, maar ik hoop dat jullie het toch een leuke spreekbeurt vonden.

Na deze terugblik en woorden van dank lijkt met deze rede misschien een periode afgesloten te worden, maar dat is niet het geval. Het is juist een begin, of tenminste een doorstart, van meer en beter onderzoek, onderwijs en patiëntenzorg op het gebied van dermatologie en melanoom, waar we op maandag verder aan gaan werken. Samenvattend zullen wij ons in de komende jaren primair richten op een farmacologische behandeling van aangeboren moedervlekken door targeten van de senescent staat en op de consequenties van inactivatie van het *CDKN2A* gen in de vorming van melanoom. Daarnaast zullen we het immuun micromilieu van vroege stadia van melanoom precies in kaart brengen, DNA methylatie als prognostische marker voor melanoom onderzoeken en AI gebruiken bij het bepalen van het risico op melanoom. Ik zal proberen als een nexus tussen lab en kliniek te fungeren om translationeel onderzoek naar melanoom te bevorderen. Van biologisch inzicht naar klinische innovatie, zoals de titel van deze rede luidt. En daarbij ook nieuwe wegen inslaan.

U heeft kunnen opmerken dat melanoom, als maligne ziekte en als onderwerp van studie, raakvlakken heeft met allerlei takken van wetenschap. Het is verrassend hoeveel kennisdomeinen relevant zijn, van beeldanalyse met artificial intelligence tot mitochondriaal metabolisme, van de genetica van tumor predispositie tot immuun evasie bij metastasering. Je zou niet alleen dermatoloog, maar ook moleculair bioloog, psycholoog, klinisch geneticus, patholoog, bioinformaticus, oncoloog, immunoloog en statisticus moeten zijn om als individu een relevante bijdrage aan het onderzoeksveld te kunnen doen. Dit is natuurlijk niet mogelijk en vooruitgang vereist samenwerking, met velen van u hier aanwezig. Voor deze samenwerking nu en eerder, voor de mogelijkheden die de universiteit mij biedt, voor uw komst en aandacht voor deze rede: dank. Ik heb gezegd.

PROF.DR. REMCO VAN DOORN



- 1997 doctoraal Geneeskunde, Universiteit van Amsterdam
- 2003 opgeleid tot dermatoloog, Vrije Universiteit Medisch Centrum
- 2005 promotie, Universiteit Leiden
- 2006 postdoc, Nederlands Kanker Instituut
- 2007 postdoc, Dana Farber Cancer Institute, Boston
- 2008-heden dermatoloog, Leids Universitair Medisch Centrum
- 2020-heden tevens dermatoloog, Antoni van Leeuwenhoek-Nederlands Kanker Instituut
- 2024-heden hoogleraar dermatologie, in het bijzonder melanoom, Universiteit Leiden



Universiteit
Leiden