

INAUGURALE REDE  
door dr. Jack A. Schalken

# Moleculaire Uroscopie



## Moleculaire Uroscopie

Voor 'ome Henk'

# Moleculaire Uroscopie

Rede uitgesproken bij de aanvaarding van het ambt van hoogleraar in de experimentele urologie aan de Katholieke Universiteit Nijmegen op 12 september 2002

door  
Dr. Jack A. Schalken

Vormgeving en opmaak: Nies en Partners bno, Nijmegen

Drukwerk: Janssen Print Nijmegen

ISBN 90-807843-1-1

© Dr. Jack A. Schalken, Nijmegen, 2003

Niets uit deze uitgave mag worden vermenigvuldigd en/of openbaar worden middels druk, fotokopie, microfilm, geluidsband of op andere wijze dan ook, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de copyrighthouder.

*Mijnheer de Rector Magnificus, dames en heren,*

Ik zal u vandaag, na een korte reflectie op de historie van de uroscopie, een introductie geven in de moleculaire oncologie en tot slot mijn visie geven op hoe deze kennis de geneeskunde zal veranderen teneinde de medemens een langer en beter leven te geven.

Mogelijk zijn er onder u enkelen die hun wenkbrauwen gefronst hebben toen zij de titel van dit eerste openbare college onder ogen kregen. Anderen hebben direct gegrepen naar de dikke van Dale of het medisch zakwoordenboek, want uroscopie is nu eenmaal niet een woord dat we vaak in het dagelijks taalgebruik bezigen. Diegenen onder u die lijden onder een lichte of sterke mate van bijgeloof hebben ongetwijfeld wat zenuwachtig op hun stoel bewogen bij de datering van deze rede. Immers de dag tussen de tragische 11de september en vrijdag de 13de kiezen voor het uitspreken van een oratie, is dat nu wel zo verstandig? We zullen zien. Uroscopie, in de volksmond veel beter bekend als 'piskijkerij', wordt gedefinieerd als: "...het medisch onderzoek van de urine, met behulp van geur, kleur en vooral niet te vergeten, smaak...". Al rond het begin van onze jaartelling werd door de beoefenaars van de geneeskunde naar de urine gekeken. Echter, de gouden eeuwen voor de piskijkerij waren de vijftiende en zestiende eeuw. Op vele kunstwerken uit die periode worden dan ook uroscopisten afgebeeld. Wijlen professor Moonen, voormalig hoogleraar urologie aan deze universiteit, heeft nog een compilatie met tientallen Nederlandse schilderijen samengesteld waarop de piskijker afgebeeld wordt. Zo ook op de voorzijde van het programma van het gelijknamige symposium, dat op de dag van het uitspreken van deze rede plaats vond. Deze afbeelding is een schilderij van de kunstenaar Godfried Schalken, die gezien zijn herkomst vrijwel zeker een voorvader van me is. Zeer nauwkeurige analyse van dit schilderij laat zien welke diagnose hier gesteld wordt. De titel van dit kunstwerk luidt graviditas ominosa. Tot wanneer werd deze discipline nu nog 'serieus' beoefend? Juist toen ik me hierin wilde verdiepen, werd ik geholpen door Ewoud Sanders, columnist in het NRC, die exact een maand voor deze oratie een stukje schreef met de titel ... Loop met je pis naar... .

In het midden van de vorige eeuw werd de uroscopist Bijsterveld zo serieus genomen dat in de plaats waar hij zijn praktijk voerde, Rotterdam, 'loop met je pis naar

Bijsterveld' een bekende uitdrukking geweest schijnt te zijn<sup>2</sup>. Bijsterveld noemde zichzelf kruidkundige, chemicus, waterkijker, piskijker en urinoloog. Op de ranglijst van kwakzalvers komt hij net niet in de top tien.

Is piskijkerij dan je reinste kwakzalverij? Ik vind van niet. De kleur, geur, transparantie en smaak van dit lichaamsvocht kunnen een eerste aanwijzing zijn voor de ziekte die de patiënt onder de leden heeft. Hetzelfde geldt voor het kijken door een microscoop naar het bezinksel in de urine, het 'sediment'. Echter, de 'kijkharde' cijfers die wij gebruiken om diagnostische testen te kwalificeren, zijn voor de uroscopie ronduit matig te noemen. Datzelfde geldt overigens ook voor de medisch geaccepteerde urinediagnostiek, zoals het eerder genoemde urinesediment en bijvoorbeeld de cytologie. Er is dus zeker ruimte voor verbetering van de diagnosestelling met urine als substraat. Want inderdaad, urine is een aantrekkelijk substraat voor diagnose! Het is immers een lichaamsvloeistof die op niet-invasieve wijze te verkrijgen is. Dura-liquour vereist een 'ruggenprik', en voor het verkrijgen van bloed moet ook een gaatje gemaakt worden en zelfs bij het verkrijgen van semen komt enig handwerk kijken.

Welnu, welke ziekten kunnen we in de urine aantonen? In potentie vele, maar ik wil me nu beperken tot de kwaadaardige aandoeningen aan de tractus urogenitales, de hogere en lagere urinewegen. Daar komt veel kanker in voor: nieuwvormingen in de nieren, de blaas en vooral de prostaat komt men dagelijks tegen in de urologische praktijk. En prostaatkanker zal spoedig de meest voorkomende maligniteit bij de man zijn.

Omdat er nog altijd geen genezende behandeling is voor tumoren die buiten de prostaat groeien, zijn vroegtijdige diagnose en het nauwkeurig voorspellen van het biologische gedrag van die tumoren belangrijke uitdagingen voor het onderzoek. Als we prostaatkanker willen bestrijden, moeten we deze ziekte 'begrijpen'. Grote strategen als Napoleon en Caesar wisten dit al. Het begrijpen van je vijand maakt zijn gedrag voorspelbaar en is de belangrijkste stap op weg naar de overwinning.

### **De moleculaire basis voor het ontstaan van kanker**

De zoektocht die geleid heeft tot ons huidige inzicht in het ontstaan van kanker is er een waarbij nauwkeurige observatie, toevalsbevindingen en systematisch wetenschappelijk onderzoek hand in hand zijn gegaan.

Kritisch observeren is zeer belangrijk. Ruim tweehonderd jaar geleden merkte men op dat schoorsteenvegertjes vaak scrotumkanker ontwikkelen<sup>3</sup>. Al snel werd de zwarte piet aan het roet toegeschreven. Deze observatie wordt vaak gezien als de eerste aanwijzing voor de betrokkenheid van omgevingsfactoren bij het ontstaan van kanker.

Een andere noemenswaardige observatie is die van Norris, van zo'n 175 jaar geleden. Norris merkte op dat bepaalde families opvallend vaak getroffen werden door kanker, en concludeerde dat kanker wel eens een erfelijke ziekte kon zijn.

Tot slot wil ik nog refereren aan de het opmerkingsvermogen van de chirurg Rehn. In 1895 viel hem op dat arbeiders die veel aan chemicaliën blootstonden (met name in de verfindustrie) vaak blaastumoren ontwikkelden. Ondanks dat er wel een idee bestond waardoor deze ziekte veroorzaakt werd, was het echter lange tijd volkomen onduidelijk welke mechanismen daarbij een rol speelden. Dat is achteraf bekeken ook niet zo verwonderlijk, want essentiële stukjes in de puzzel ontbraken toen nog. Later bleek dat DNA, een bio-organische macromolecuul (een groot molecuul) dat voor het eerst werd geïsoleerd in 1869 door Miescher, de drager is van de genetische code. In 1944 publiceerden Avery, MacLeod & McCarty hun bevinding dat genen bestaan uit DNA. Je zou dit bijna de geboorte van de 'moleculaire biologie' mogen noemen, zoals Max Perutz schrijft in zijn beschouwing over de oorsprong van deze discipline in het onderzoeks-Mekka Cambridge<sup>4</sup>.

Het overtuigende bewijs werd in het Cavendish-laboratorium geleverd in 1953 door Jim Watson en Francis Crick door hun opheldering van de structuur van het DNA-molecuul. Watson en Crick maakten deze ontdekking naar goed gebruik en zonder achterdocht bekend. Het was echter niet het topvaktijdschrift Nature<sup>5</sup>, waar deze ontdekking het publieke domein inging, neen, het was in The Eagle, hun stamkroeg. Een wijze les leren we hier. Hard werken en ontspanning en plezier mogen, neen moeten samengaan. Ook het laboratorium van de vader van de Britse biochemie, de Cambridge Nobel-laureaat Fred Hopkins, kende een werksfeer die beschreven werd als een gezellige familie. Dit is de tweede les uit Cambridge<sup>6</sup>, althans voor mij. Toen het eenmaal duidelijk was dat DNA de drager van erfelijke eigenschappen was en in 1965 de genetische code van het molecuul gekraakt werd, speculeerden onderzoekers dat schade aan DNA in feite de oorzaak van kanker was. We weten nu dat een complexe interactie tussen omgevingsfactoren, aangeboren aanleg en

verworven somatische DNA-afwijkingen ten grondslag liggen aan dit proces. Maar dit vermoeden kreeg pas 25 jaar geleden experimenteel bewijs. Deze ontdekking werd ingeleid door de pionierend viroloog Peyton Rous. Met de isolatie van het Rous Sarcoma Virus in 1911 (niet alle onderzoekers zijn even bescheiden) werd voor het eerst het bewijs geleverd dat een infectieus agens/celvrij extract kanker kan overdragen aan een ongeïnfecteerde gastheer, in dit geval de kip.

Het voorgaande is wel een aardige aanleiding voor een anekdote. Eerder, in 1908, hadden twee Denen zo'n virus al beschreven. Maar ja, het isolaat raakte verloren.

De lering die we hieruit kunnen trekken is dan ook dat we onze biologische reagentia goed moeten bewaren en documenteren.

Virussen leken dus als de boosdoener ontmaskerd te zijn. Maar het bleek allemaal veel complexer te zijn. Hoewel er wel aanwijzingen zijn voor de betrokkenheid van tumorvirussen in de humane oncologie, bleef de zoektocht naar zulke acuut transformerende virussen bij de mens vruchteloos. Bepaalde papillomavirussen worden geassocieerd met cervixmaligniteiten en het Epstein Barr-virus predisponeert voor de ontwikkeling van een bepaald soort lymfoom.

Bij katten, knaagdieren en vogels is er veel vaker sprake van virale carcinogenese en in de jaren zeventig waren er zo'n twintigtal acuut transformerende retrovirussen geïsoleerd. Ondanks dat het niet aannemelijk was dat zulke virussen een directe relatie met het ontstaan van kanker bij de mens hadden, besloot men toch deze isolaten verder te bestuderen. En dat was maar goed ook.

De echte doorbraak in het kankeronderzoek vond plaats in 1975-1976. Om u een idee te geven hoe jong dit vakgebied is: dat was nota bene het jaar dat ik er nog over dacht om mijn eerste schreden in de collegezalen van de KUN te zetten. En nog wel in de scheikundelokalen. Hetgeen ik in 1977 ook daadwerkelijk deed.

Twee wetenschapsgebieden ontwikkelden zich parallel. Enerzijds was er sprake van een spectaculaire ontwikkeling in de recombinant-DNA-technieken. Na de eerder gememoreerde opheldering van de structuur van DNA in 1953 en het kraken van de code in 1965, kwam de moleculaire biologie in de jaren zeventig van de vorige eeuw in een exponentiële groeifase terecht. Anderzijds leidde tumorvirologisch onderzoek tot de isolatie van de eerder genoemde acuut transformerende retrovirussen. Toen de virologen de recombinant-DNA-technieken ter beschikking kregen, bleek al snel dat in het erfelijk materiaal van het Rous Sarcoma Virus een stukje

DNA aanwezig was dat niet nodig was voor virusreproductie. En dus waarschijnlijk verantwoordelijk was voor het vermogen om een tumor te doen ontstaan. Dat stukje werd wel een viraal-onc-gen genoemd, en het eerst v-onc gen was src.

Stehelin, een postdoctoral fellow van Varmus en Bishop, toonde namelijk aan dat het virus dit onc-gen opgepikt had uit het DNA van de gastheer<sup>7</sup>. En de conclusie was dat er genen (dragers van erfelijk materiaal) zijn in 'ons eigen' genoom die een belangrijke rol spelen bij het ontstaan van kanker. Een ontdekking die de Nobelprijs waardig was.

Om het verschil met de virale oncogenen aan te duiden, werden deze genen wel cellulaire oncogenen of proto-oncogenen genoemd. De hypothese was, en dit is inmiddels bevestigd, dat deze genen door mutatie (verandering in de code), amplificatie (vermeerdering van het aantal genkopieën) of translocatie (verhuizing naar een ander chromosomaal segment) geactiveerd worden tot oncogen. Met andere woorden, de boosdoeners huizen in ons eigen erfelijk materiaal als dragers van wezenlijke informatie voor het functioneren van de cel en het organisme.

Het bewijs van de mutatie-activatie-theorie werd geleverd in 1982<sup>8</sup>. In een blaastumorcellijn, de zogenaamde T24-blaaskankercellijn, bleek het Harvey-ras oncogen gemuteerd te zijn; een nucleotide was veranderd, hetgeen resulteerde in enkele aminozuurveranderingen in het 21 kD-ras-eiwit. De conclusie was al snel dat dit de oorzaak van blaaskanker moest zijn! Door velen – inclusief mijn promotor professor Bloemers – werd gemaand tot het matigen van het enthousiasme. Toch bleef er sprake van een soort overmoedigheid die niet te remmen was. Immers, er waren zo'n 20-25 virale oncogenen geïsoleerd, en men redeneerde dat door moleculaire analyse van deze genen en hun producten al snel de moleculaire basis van kanker opgehelderd zou zijn. En als het defect bekend is, is de reparatie binnen handbereik, zo blaatte men. Zelfs dat laatste is lang niet altijd waar. Zo kennen we al lang de moleculaire basis van sikkelcelanemie, maar nog steeds is geen therapie voorhanden. Bovendien bleek een en ander aanzienlijk gecompliceerder toen vergelijkend moleculair onderzoek aantoonde dat de onc-genproducten lid waren van families van eiwitten. Op basis van gelijkenis in structuur en functie worden eiwitten vaak gegroepeerd. Bijvoorbeeld groeifactoren, groeifactorreceptoren etc. En het was aannemelijk dat al die familieleden met vergelijkbaar essentiële functies geactiveerd konden worden tot oncogen.

Dit bleek inderdaad zo te zijn. Belangrijke ontdekkingen in de moleculaire oncologie, zoals men deze subdiscipline nu wel noemt, volgden elkaar in rap tempo op. En er volgde nog meer. Nadat op basis van genetische overwegingen door Knudson het bestaan van tumorsuppressorgenen was gepostuleerd<sup>9</sup>, slaagde men erin zo'n gen te isoleren en te karakteriseren. Te weten het Retinoblastoma-gen, dat verantwoordelijk bleek voor een zeldzame vorm van kanker die ontstaat vanuit het netvlies bij kinderen. Dit soort genen coderen voor eiwitten die een bepaalde essentiële functie onderdrukken en het verlies ervan kan een wezenlijke bijdrage leveren aan het ontstaan van kanker. Omdat we van alle genen op de niet geslachtsgebonden chromosomen twee kopieën hebben, moeten beide geïnactiveerd worden. Dit kan door verlies van een kopie (allel) en mutatie van de andere.

Een systematische zoektocht naar plaats en in het erfelijk materiaal waar zulke tumorsuppressorgenen zich bevinden werd mogelijk. Het eerste grote succes was de identificatie van p53 als zo'n tumorsuppressorgen in 1988. Dit gen codeert voor een eiwit dat p(roteïne)<sub>53</sub> (kiloDalton) genoemd werd, eenvoudigweg omdat de functie ervan niet bekend was. Dit eiwit bleek overigens al veel eerder geïdentificeerd te zijn door Varda Rotter en Owen Witte in het laboratorium van David Baltimore. En wel als p50, een eiwit waartegen antilichamen geïnduceerd werden door... een acuut transformerend retrovirus, het Abelson-Leukemia Virus<sup>10</sup>.

Nadat Vogelstein samen met zijn collega's had aangetoond dat er in de buurt van de chromosomale band 17p... een TSG lag<sup>11</sup>, vond hij zeer sterke aanwijzingen dat het al lang bekende p53 de kandidaat was<sup>12</sup>. Immers, in colorectale tumoren werden vaak mutaties gevonden in het p53-gen. We schrijven dan 1988-1990, een periode waaraan ik met plezier terug denk omdat ik toen in de stimulerende omgeving van het Johns Hopkins Hospital werkte, nota bene naast het lab van Bert Vogelstein. En sindsdien hebben we een intensieve samenwerking met the Brady Urological Institute.

Als we op een generalistische wijze gaan kijken naar de functies van deze oncogenen en tumorsuppressorgenen, valt het op dat ze i.h.a. betrokken zijn bij het genereren van een signaal (meestal een groeisignaal), het ontvangen of het doorgeven van dat signaal naar de kern en het controleren van het proces van celdeling en/of de geprogrammeerde celdood. De subtiele balans tussen proliferatie en celdood is een essentiële eigenschap van weefselhomeostase en kan door een kleine

verschuiving uit evenwicht gebracht worden. Er zal altijd getracht worden dit evenwicht te herstellen, maar als sprake is van systematische ontregeling, bijvoorbeeld door een irreversibele genetische verandering, raakt de cel uit evenwicht en is er sprake van een groeiproces, een nieuwvorming.

Er ontbreekt echter nog een verklaring voor het vermogen om uit te zaaien, de meest bedreigende eigenschap van gezwellen. Gelukkig zaten de tumorcelbiologen ook niet stil en karakteriseerden zij een aantal componenten die nodig waren voor het uitzaaien een aantal hordes die genomen moesten worden vooraleer zich een uitzaaiing/metastase kan vormen<sup>13</sup>. De matrix rondom de cel speelt een belangrijke rol; enzymen die de afbraak ervan bevorderen en cel-adhesiemoleculen zijn betrokken bij het meest wezenlijke aspect van maligne ontaarding en metastasering. Een zeer speciaal cel-adhesiemolecuul, E-cadherine/uvomoruline, kan de invasieve eigenschappen onderdrukken, zo blijkt. Daarmee was de karakterisering van het eerste invasie suppressorgen een feit. Ikzelf en de collega's uit het onderzoeksteam vonden deze ontdekking, die gepubliceerd werd in 1989<sup>14</sup>, door onder meer professor Marc Mareel, dermate indrukwekkend dat we ons eigen onderzoek in die richting stuurden. Hierover later meer.

Dit 'cadherine-onderzoek' is een schoolvoorbeeld van hoe fundamenteel onderzoek op het gebied van ontwikkelingsbiologie een ferme basis kan vormen voor het kankeronderzoek. De analogieën tussen de moleculaire en celbiologische aspecten van embryologische ontwikkeling en die van maligne ontaarding zijn opvallend. Het is een soort 'back to the future'-fenomeen: de cel gaat terug naar de processen uit haar evolutionaire verleden en verandert daardoor het heden en de toekomst. Onderzoek naar de oorzaak van AIDS is een ander voorbeeld van het gegeven dat de basis voor grote vooruitgang in onze inzichten mogelijk werd gemaakt door schijnbaar niet-gerelateerd fundamenteel onderzoek. Immers, de kennis van het HIV-virus, een RNA-virus uit de lenti-familie, kwam direct voort uit de RNA-tumorvirologie, lang voordat de ziekte HIV zich manifesteerde.

Niettemin staande het feit dat ik later zeer nadrukkelijk zal pleiten voor het stimuleren van een multidisciplinair platform voor kankeronderzoekers om juist de toepassing van ons hedendaags inzicht te vertalen naar klinisch handelen ('translational research'), wil ik nadrukkelijk wijzen op het enorme belang van de financiering van fundamenteel onderzoek op het gebied van de ontwikkelings-



biologie en de structurele biologie. Daar liggen nog 'bossen sleutels' voor het behandelen van een groot aantal ziekten.

Als we die heipalen niet onderhouden of zelfs weghalen, zakken we in een moeras. Het zal u niet verbazen dat in de afgelopen twee decennia kankeronderzoek een exponentieel groeiende berg publicaties opgeleverd heeft. Zo zijn er alleen al meer dan 4000 publicaties over E-cadherine. De terechte vraag vanuit de kliniek was en is: wanneer gaat al die kennis de patiënt helpen? Jammer genoeg is deze vraag niet zo eenvoudig te beantwoorden. Daar is een aantal redenen voor. Allereerst is er de eerder genoemde moleculaire complexiteit: er zijn enorm veel genen die betrokken kunnen zijn bij dit proces. Net zoals George Orwell in *Animal Farm* schreef: "all animals are equal but some are more equal than others". Dus kunnen wij alleen maar hopen dat sommige genen op een hoger hiërarchisch niveau een rol spelen dan andere, waardoor zo'n gen of pathway een interessant therapeutisch doelwit kan vormen. Het lijkt een schier onoplosbaar probleem. Het enthousiasme van het begin van de jaren tachtig, toen zo onc-genen werden ontdekt, sloeg om in pessimisme. Immers, honderden, misschien wel duizenden genen kunnen bij de tumorigenese betrokken zijn. Welke genen zijn cruciaal? Welke zijn slechts onschuldige toeschouwers? Welke interacties gaan de genproducten met elkaar aan? Etc., etc. Complexe vragen kortom waarvoor een oplossing moet komen.

Welnu, er is al een enorme berg werk verzet. Dr Coffey, de 'godfather' van het prostaatkankeronderzoek, pionier-onderzoeker en voormalig voorzitter van de American Association for Cancer Research (AACR), sprak tijdens de jaarlijkse vergadering van deze vereniging het publieke forum toe en wees op de indrukwekkende vooruitgang in het kankeronderzoek, die in feite veel indrukwekkender is dan die in de ICT-sector. Het humane genoom is immers vrijwel geheel ontrafeld en van vele genen weten we al hoe ze samenwerken in zogenaamde signaaltransductieroutes. En er zijn spectaculaire sprongen vooruit gemaakt in de technologie, zoals microArrays/bio-chips, die toegepast kunnen worden in genomics (het spijt me, hier is geen goed Nederlands woord voor - misschien genoomkunde). We kunnen in een experiment afwijkingen in het gehele menselijk genoom bestuderen. Transcriptomics – het expressieprofiel van de genen die daadwerkelijk in een bepaalde cel of weefsel tot expressie komen – kan eenvoudig bepaald worden en voor proteomics geldt hetzelfde op eiwitniveau.

Door gebruik te maken van deze moleculaire gereedschappen kunnen we de uitdaging veel beter aan. Als we naar een solide tumor kijken, kijken we naar een heterogeen beeld waarin de gehele evolutie van de tumor weerspiegeld wordt. Welke subpopulatie van cellen is de meest kwaadaardige? Welke moleculaire verandering is de snelheidsbepalende? Meer en meer maken moleculaire technieken het mogelijk deze vragen te beantwoorden. Maar het blijft moeilijk. Het is alsof je kijkt naar het wrak van een auto na een ongeluk en met behulp van het schade-rapport moet komen tot een oordeel over de oorzaak van het ongeluk om de schuldige aan te wijzen. Dat kan alleen als je het mechaniek begrijpt, de spelregels (verkeersregels) kent en de omgevingsfactoren (wegdek, verlichting) ten tijde van het ongeluk geregistreerd zijn.

Ik heb al veel over de mechanische componenten gesproken, te weten de genen en de spelregels in de vorm van de wetten van de moleculaire biologie, de celbiologie en immunologie. Bij die spelregels moet ik wel opmerken dat een kwaadaardig proces regelmatig 'vals speelt'; het houdt zich niet aan de spelregels. Tumorcelebiologie en -immunologie gebruiken vaak weer net andere spelregels. Er is dus nog een hoop werk te verzetten.

### **De toekomst van het kankeronderzoek**

Ondertussen worden we in toenemende mate geconfronteerd met patiënten met de ziekte kanker. We kunnen derhalve niet wachten totdat de puzzel compleet is met de vertaling van ons fundamentele onderzoek naar de kliniek. We moeten op basis van onze huidige kennis het probleem aanpakken. De input zal moeten komen vanuit diverse disciplines, variërend van de behandelend clinicus, de patholoog, de epidemioloog, de celbioloog, de geneticus enzovoort. Zoals het verlies van communicatie tussen cellen resulteert in kanker, kan een goede communicatie tussen deze disciplines juist bijdragen tot doorbraken in het kankeronderzoek. Een platform waarop al deze onderzoekers samenwerken moet serendipiteit (toevallige ontdekkingen) afdwingen. In feite is dat de grondgedachte achter het Nijmeegse Centrum voor Moleculaire Levenswetenschappen (NCMLS)!



### **Concrete resultaten**

Wat hebben we tot nu toe concreet bereikt en hoe gaat dit de patiënt helpen? Voor solide tumoren, prostaatkanker in het bijzonder, is het van levensbelang het kwaadaardige proces vroeg te identificeren, teneinde het in de kiem te smoren. De hooggeleerde Schroeder heeft op de dag van het uitspreken van deze oratie al gewezen op de problemen van een screening van de gehele bevolking. Hierover is een wereldwijd debat gaande. We hebben een goede tumormarker, PSA (Lilja), maar deze is toch niet gevoelig en specifiek genoeg. Voor echte prostaatkanker hebben we hele specifieke markers nodig. Door een vergelijking van het transcriptoom (de verzameling van genen die gebruikt worden) van kwaadaardige en niet-kwaadaardige cellen heeft Dr Bussemakers samen Adrie van Bokhoven in ons laboratorium het PCA3-gen geïdentificeerd. Dit komt uitsluitend in de prostaat tot expressie en komt zo'n 75 keer meer voor in vrijwel alle prostaattumoren<sup>15,16</sup>. Hoe kunnen we de patiënt met deze kennis helpen? Welnu, een rectaal toucher is een hele eenvoudige procedure. Door de prostaat te masseren kunnen de kankercellen los komen, in het buizen/ductale systeem getransporteerd worden en uiteindelijk in de urethra uitkomen. De eerste uitgeplaste urine zal deze cellen meenemen en in dit monster kunnen we nu een kanker cel aantonen met onze moleculaire gereedschappen.

### **Moleculaire uroscopie: het aantonen van kwaadaardige cellen met behulp van moleculaire technieken**

De eerste studies zijn ronduit veelbelovend. Er zijn reeds incidenteel tumoren gevonden met deze test, die we met de bioptienaald in eerste instantie niet gevonden hadden. Eerlijk is eerlijk, er is nog een bevestiging nodig, maar we denken dat we spoedig de uroloog de test kunnen geven die ze nodig hebben. Een ander voorbeeld is het aantonen van p53-mutaties in cellen in de urine of in een blaaswassing; een dergelijke afwijking wijst op een agressief proces in de blaas of hogere urinewegen. Dit kan de uroloog reeds nu helpen in zijn klinische besluitvorming. Deze vorm van diagnostiek bevindt zich in de implementatie fase in ons instituut. Dit zijn twee succesvolle voorbeelden uit het experimenteel urologisch onderzoek. We hebben nu tevens een platform, het laboratorium voor Molecular Medicine

alwaar we intensief met industriële partners kunnen samenwerken (<http://www.mibiton.nl/asp/showinzien.asp?var=639&uitklap=&uitklapsub=&id=701>). Het overgrote gedeelte van nieuwe geneesmiddelen wordt ontwikkeld door de grote farmaceutische bedrijven. We hebben een gemeenschappelijk belang om ervoor te zorgen dat deze nieuwe medicijnen zo snel mogelijk op verantwoorde wijze bij de patiënt komen. De interactie tussen academie en industrie is niet facultatief. We hebben geen keuze, het is een 'must'. Het Universitair Medische Centrum speelt een sleutelrol in het valideren van de therapeutische doelwitten, het ontwerpen van studies en het snel en goed uitvoeren van die studies. We moeten er op alle fronten naar streven om deze interactie met onze industriële partners te optimaliseren.

### **Kankeronderzoek in Nederland**

Waarde toehoorders, bestuurders en in het bijzonder politieke besluitvormers, want vooral aan u is mijn noodkreet gericht. Het is een goedkope gemeenplaats om te zeggen dat we in Nederland graag voor een dubbeltje op de eerste rang zitten. Maar zo is het wel. Kankeronderzoek drijft op giften van de burger aan de Nederlandse Kanker Bestrijding, een fonds dat met minimale overhead haar geld besteedt aan alles wat met deze ziekte te maken heeft, voor een zeer aanzienlijk deel ook aan wetenschappelijk onderzoek. Overheid, hoe wilt u in hemelsnaam dat wij ons meten met onze vakbroeders in de VS, waar het relatieve budget van alleen al de Milkenstichting (die nota bene alleen staat voor onderzoek naar prostaatkanker!) groter is dat van de NKB en als er slechts mondjesmaat financiën worden gereserveerd?! Ik wil eerst en vooral wijzen op de aanslag op de kwantiteit van leven die veroorzaakt wordt door deze terroriserende ziekte. Laten we de dag waarop deze rede werd uitgesproken, de dag na de herdenking van de tragische elfde september, gebruiken voor een keiharde analogie. Het resultaat van het 'internationale terrorisme van kanker' in termen van kankersterfte is equivalent aan 4 à 5 Jumbojets die neerstorten. Per dag. We praten over een chronische ziekte waarmee ongeveer een derde van de Nederlanders, Europeanen en Amerikanen (wat op dit moment neerkomt op driekwart miljard mensen) te maken krijgt. En circa een vierde sterft er aan. Vrijwel iedereen krijgt dus direct of indirect met deze ziekte te maken.

Namens al mijn collega's dring ik erop aan om meer geld beschikbaar te stellen voor kankeronderzoek. Als hoogleraren zijn wij de generaals in de strijd tegen deze ziekte. Maar we zijn wel generaals die fondsen voor hun eigen soldaten en zelfs voor hun lichte en zware geschut moeten werven.

Ik geef een klein getallenvoorbeeld van mijn zeer gewaardeerde vriend, de viervoudig hoogleraar en voormalig president van de AACR, Don Coffey. Een F16 (of een Joint Strike Fighter), kost, gok ik, zo'n 100 miljoen euro. Dat bedrag overtreft het jaarbudget van de NKB ruimschoots. We hebben een hele kudde van die dure speeltuigjes nodig tegen een mogelijke vijand, die als deze serieus is toch door Bush en consorten zonder onze hulp aangevallen wordt.

En als dat geld dan vrij is gekomen, al is het maar mondjesmaat, geef ons onderzoekers dan ook de vrijheid om het naar ons beste vermogen in te zetten zonder ons steeds weer te moeten verantwoorden tegenover niet vakinhoudelijk competente bestuurders. W.F. Hermans zei het al: de ellende aan de universiteiten is begonnen toen niet inhoudelijke deskundigen zich ermee gingen bemoeien; de zogenaamde democratisering van ons academisch stelsel. Welnu, dat is misschien een wat hard oordeel. Want een goede manager kan ons geweldig ondersteunen. Goede managers trekken of duwen de kar. Ze gaan er in elk geval niet bovenop zitten. Zeker niet als we bergop gaan. Begrijpt u me goed, ik vraag niet om een carte blanche, maar rondlopen in innovatief onderzoek aan vijf verschillende leibandjes werkt niet.

Kankerpatiënten in Nederland, ik zeg u toe dat ik naar eer en geweten er mij niets aan gelegen zal laten liggen om de nieuwe kennis bij u te krijgen. Maar ik heb daarbij eenieder's hulp nodig, ook die van u. In een tijdperk van voorspoed hebben welvaartslust en hebzucht zich meester gemaakt van velen. De gevolgen daarvan zijn verrijkend en verreikend.

Onze kinderen, de jeugd, de hoop voor de toekomst, denken te vaak in dollars en euro's. Wij hebben onze intellectuelen nodig in onze strijd daartegen. We kunnen onderwijzers, onderzoekers en zorgverleners vaak alleen onze respectvolle waardering geven voor het werk dat ze doen. U zou mij het meest helpen als u uw waardering uit voor de onderzoekers en diegenen die werken in de gezondheidszorg. En dat uw waardering zich vervolgens moge verspreiden als een olievlek. Want respect voor deze mensen is misschien nog wel belangrijker dan koele euro's.

### **De toekomst van het experimenteel urologische onderzoek, en verder**

Ik heb tot nu toe slechts gesproken over het kankeronderzoek. Maar ook op andere deelgebieden der urologie liggen er prangende vragen. De kinderurologie, de functionele urologie, verouderingsprocessen en de beeldvormende technieken zijn een paar actuele voorbeelden. Al hetgeen

we bijvoorbeeld weten van de groeiregulatie van urotheliale cellen kunnen we gebruiken voor de 'tissue engineering', een schakel naar de verbeterde reconstructieve chirurgie. De moleculaire basis van functionele en benigne afwijkingen zal evenzo gebaat zijn bij een verbeterde moleculaire diagnostiek. En bovenal kunnen bruggen geslagen worden naar andere disciplines.

Voorts moeten de beeldvormende technieken moeten worden verbeterd. En ook daar kunnen de moleculaire levenswetenschappen soelaas bieden. Moleculaire beeldvorming is nu nog fictie, maar zal een realiteit worden. Omdat de moleculaire routes universeel zijn, zal in de toekomst ook de traditionele grens tussen de subspecialismen vervagen en kunnen we allen profiteren van datgene wat we in het NCMLS uitvinden. Het slaan van brughoofden, het bouwen van bruggen en bovenal het onderhouden van die bruggen beschouw ik als een van mij belangrijkste taken.

### **Onderwijs**

Dames en heren studenten aan het Universitair Medisch Centrum St. Radboud, |de geneeskunde ondergaat revolutionaire veranderingen en in het curriculum zult u mij pas laat tegen komen om u te vertellen over de 'moleculaire geneeskunde'. Voor het succes daarvan is het van wezenlijk belang dat onderzoekers en arts hand in hand te werk gaan; de moleculaire levenswetenschapper wordt lid van uw team. Het is dan ook nodig dat wij de basis hiervoor scheppen in de vorm van een sterk 'translational' onderzoeksprogramma.

In de voorbijaande 15 jaren heb ik zo'n twintigtal promovendi mogen begeleiden op hun queeste naar de doctorstitel. De verhouding arts-/niet arts onderzoekers was 50:50. Ik zeg u toe dat ik ernaar zal streven om dat in de toekomst zo te houden. Want fifty-fifty is een mooie balans.

### Dankwoord

First things first. Dear faculty of the symposium. I am greatly honoured by your presence and presentations. I was given the unique opportunity to provide a list, without questions being asked, of speakers that I would like to see presenting. For me you are a combination of – and you can fill it in yourself – the MDs that bridge the gap to science, the ‘entrepreneur’ scientist who is the bridge to biotechnological enterprises, my teacher, the pleasant and warm colleague and the true friend and brother in arms in our fight against urological disease. It brings me and my family immense joy that you are here.

Ik dank het college van bestuur van de KUN en de RvB van het UMC St Radboud voor het vertrouwen dat ze in mij stellen door het instellen van deze persoonlijke leerstoel. U hebt gezien en gehoord dat Nijmegen met stip genoteerd staat op de urologische wereldkaart. De geest die hiertoe heeft bijgedragen zal ik graag doen uitgaan naar allen op onze campus die daarvoor ontvankelijk zijn.

En dan zijn er erg veel mensen die hebben bijgedragen aan mijn ontwikkeling als onderzoeker; van knecht tot gezelschap tot meester. Het vertrouwen heb ik vanaf het allereerste moment gekregen van de hoogleraren Bloemers en Debruyne.

Hooggeleerde Bloemers, best Peter,

De naam van de werkgroep, eerst Virus- III en later Molonc (acroniem van moleculaire oncologie) geeft aan dat je groep in Nederland pionierde op het gebied van moleculair kankeronderzoek. Ik ben blij dat ik bij jou en Wim van de Ven mijn experimentele avonturen mocht beginnen.

En dan bruggen bouwen. Ik beschouw mezelf als zo een bruggenbouwer, echter het eerste bruggenhoofd werd geslagen door de, toen jonge en nu nog steeds niet zo oude, maar toch wel wijze zeergeleerde Karthaus, beste Herbert. Jij was de jonge dokter die verantwoordelijk was voor het leggen van het dwarsverband tussen molonc en urologie. We zijn nu al bijna twintig jaren verder, en nog altijd draag je bij aan het bevorderen van die dwarsverbanden. Dat en de warme vriendschap die gegroeid is tussen onze families koester ik zeer.

Hooggeleerde Debruyne, beste Frans,

Symbool van energie, niet aflatend doorzettingsvermogen en daadkracht, jij hebt me onvoorwaardelijk vertrouwen gegeven toen je mij als hoofd van je lab benoemde in september 1986. Door hard te werken en door vertrouwen te hebben in elkaar hebben we vele grote dingen mogelijk gemaakt en hebben we nu ons laboratorium in een uniek centrum, het NCMLS, waar fundamenteel onderzoek en kliniek hand in hand gaan. Dit is een goed voorbeeld voor iedereen, denk ik, en ik ben trots dat ik dit samen met een soms hardvochtige leermeester en toch goede vriend heb kunnen bewerkstelligen.

Dat ook zo'n afdeling onder invloed van een groeiproces uit evenwicht kan raken is geen geheim meer. We zijn echter terug op ons oude niveau en door ervaring wijzer geworden kunnen we vol vertrouwen de toekomst tegemoet.

Zeergeleerden Witjes, Kiemeneij, Mulders, Oosterwijk en De la Rosette, Beste Fred, Bart, Peter, Egbert en Jean,

Samen geven we invulling aan de oncologische pijler van onze afdeling. De kameradschappelijke en toch zo verschillende wijze waarop we dit met vertrouwen in elkaar vorm geven vind ik heel bijzonder. Wij hebben laten zien dat de traditionele barrières tussen subdisciplines geslecht kunnen worden zolang dat vertrouwen er is. Het is een voorrecht om met jullie en alle anderen te mogen werken.

Drs Coffey and Isaacs, dear Don and John,

Those who have vision have the future. John, without blinking your eyes you convinced me in 1986 that the place to be, for an ‘entrepreneur’ molecular biologist was in a disease oriented discipline, and particularly prostate cancer needed those people. You transposed your enthusiasm onto me and I followed your advise; I still cherish your advise and friendship.

‘Een goed begin is het halve werk’ en ‘de ochtendstond heeft goud in de mond’ en ‘de eerste klap is een daalder waard’. Waarheden als een koe, die betrekking hebben op de eerder genoemde zeer belangrijke personen in mijn carrière. Daarna, heb je telkens een duw in de rug nodig. Al meer dan tien jaar heeft het voorbeeld voor de arts en de labtafel dat voor mij gedaan. Hooggeleerde De Mulder, beste Pieter, ik dank je voor de steun op de juiste momenten.

Heel veel dank ben ik verschuldigd aan de krachten achter het NCMLS. Hooggeleerde Wieringa, Figdor en Stunnenberg, Be, Carl en Henk, Jullie hebben een breekijzerfunctie gehad, samen met natuurlijk onze decaan, die juist afscheid nam, de hooggeleerde Peter Vooijs, als pneumatische hamer. Peter, jij en de initiërende krachten achter het NCMLS hebben groots werk verzet. Het is aan mij, nee aan alle projectleiders in het NCMLS, om dat bouwwerk te laten bloeien. Ik wil jullie bedanken en complimenteren met een knap staaltje werk.

Een stap verder, van diagnostiek naar kliniek. Hooggeleerde Ruiters, de brug die wij hebben geslagen tussen pathologie en urologie is van massief eiken - een unicum voor Europa. Hooggeleerde Geurts-van-Kessel, beste Ad, samen hebben we de basis gelegd voor het juist geopende Laboratory for Molecular Medicine (LMM). Het is een plezier om met jou en je achterban in vol vertrouwen samen te werken.

Medewerkers van de urologie in Nijmegen,  
Ik denk dat we een unieke afdeling hebben, en al zijn het voor de gezondheidszorg in het algemeen moeilijke tijden, toch moeten we eensgezind de toekomst tegemoet treden. Jullie zijn belangrijk voor het vertalende onderzoek. Jullie inzet is enorm en ik weet hoe moeilijk het is om het klinische bedrijf draaiende te houden. In de begindagen van het lab waren jullie als klinische afdeling een voorbeeld voor me. Ik zal graag mijn steentje bijdragen als voorbeeld voor jullie. Hard werken, en met plezier, dat heb ik hier geleerd, en ik verzeker jullie allen dat ons dat lukt. We waren en we zijn de parel aan de kroon van het UMC.

Geachte UMC St Radboud-collegae, dit is geen ongedeelde eerste plaats; er is ruimte voor vele parels.

Medewerkers van het lab voor experimentele urologie,  
Als ik aan jullie denk, denk ik aan de hoogtijdagen van het Nederlandse voetbal 1974-1978. Coach Michels introduceerde het totaalvoetbal, d.w.z. als er ergens een gat valt wordt dat automatisch en efficiënt weer ingevuld. Zo functioneren jullie ook; 'geen woorden maar daden' (ik distantieer me met klem van elke relatie met een Nederlandse voetbalploeg), of het Broabantse gezegde 'nie kulle mer goatjes vullen' (er is een meer urologische variant, maar het lijkt me niet gepast om die

hier tijdens deze openbare zitting te bezigen), dat zijn de motto's waar ik van houd. Ik dank jullie allen voor jullie niet aflatende steun, zowel professioneel, als ook in de persoonlijke sfeer. Ik beschouw jullie als mijn uro-familie.

Echter, uiteindelijk ben je waar je genen vandaan komen. Geen band is sterker, en die delen wij, John en Marc. Wij hebben al het lief en leed gedeeld en ik ben blij dat jullie me ieder op een heel speciale en o zo verschillende manier gesteund hebben. Gelukkig is dat de rode draad in onze familie, en dat is heel belangrijk.

Anja, Erik en Manon,  
Uiteindelijk, of zoals zo vaak gezegd wordt in beeldspraak 'at the end of the day' is je thuisfront het belangrijkste. We hebben samen moeilijke tijden meegemaakt, maar alles 'is op zijn pootjes terecht gekomen'. Ik dank jullie voor het 'er gewoon zijn'. Als je dat vertrouwen hebt kun je alles, echt alles aan. En, Anja, zoals we al vaker gezegd hebben, desnoods laten we de wereldbol de andere kant op draaien, toch?

En tot slot mijn ouders,  
Geboren als zoon van een schoenmaker in Waalwijk in een familiesfeer, waar gezelligheid hoog in het vaandel stond, heb ik de ultieme combinatie van hard werken en plezier als belangrijkste levenslessen meegekregen. Zij, mijn ouders, zijn er helaas al lang niet meer, maar hun kracht drijft me nog steeds, het resultaat ziet U hier.

*Ik heb gezegd.*

## Noten

- 1 The urologist as depicted in dutch painting; WA Moonen and J Vervaet. 1973, St Michielsgestel
- 2 Loop met je pis naar.... Ewoud Sanders, NRC 12 augustus 2002 & <http://www.nrc.nl/woordhoek/artikel/1029129717287.html>
- 3 P. Pott: Chirurgical Observations Relative to the Cataract, the Polypus of the Nose, the Cancer of the Scrotum, the Different Kinds of Ruptures, and the Mortification of the Toes and Feet. London, 1775. German translation, Berlin, 1776.
- 4 Molecular biology in Cambridge. M Perutz in: Cambridge scientific minds (P Harman and Mitton S Eds), Cambridge university press(2002) pp313-324.
- 5 Watson, JD & Crick, F. Molecular structure of nucleic acids, Nature (April 25, 1953) 737.
- 6 Hopkins and biochemistry, H Kamminga in: Cambridge scientific minds (P Harman and Mitton S Eds), Cambridge university press(2002) pp172-186.
- 7 Stehelin D, Varmus HE, Bishop JM, Vogt PK. DNA related to the transforming gene(s) of avian sarcoma viruses is present in normal avian DNA. Nature (1976) 260:170-3.
- 8 Taparowsky E, Suard Y, Fasano O, Shimizu K, Goldfarb M, Wigler M. Activation of the T24 bladder carcinoma transforming gene is linked to a single amino acid change. Nature (1982) 300:762-5.
- 9 Knudson AG Jr. Genetic predisposition to cancer. Cancer Detect Prev. (1984)7: 1-8. Review.
- 10 Rotter V, Witte ON, Coffman R, Baltimore D. Abelson murine leukemia virus-induced tumors elicit antibodies against a hostcell protein, P50. J Virol. (1980) 36:547-55.
- 11 Vogelstein B, Fearon ER, Hamilton SR, Kern SE, Preisinger AC, Leppert M, Nakamura Y, White R, Smits AM, Bos JL. Genetic alterations during colorectal-tumor development. N Engl J Med. (1988) 319:525-32.
- 12 Baker SJ, Preisinger AC, Jessup JM, Paraskeva C, Markowitz S, Willson JK, Hamilton S, Vogelstein B. p53 gene mutations occur in combination with 17p allelic deletions as late events in colorectal tumorigenesis. Cancer Res. (1990) 50:7717-22.
- 13 Liotta LA, Kohn E. Cancer invasion and metastases. JAMA. (1990) 263:1123-6. Review.
- 14 Behrens J, Mareel MM, Van Roy FM, Birchmeier W. Dissecting tumor cell invasion: epithelial cells acquire invasive properties after the loss of uvomorulin-mediated cell-cell adhesion. J Cell Biol. (1989)108:2435-47.
- 15 Bussemakers MJ, van Bokhoven A, Verhaegh GW, Smit FP, Karthaus HF, Schalken JA, Debruyne FM, Ru N, Isaacs WB. DD3: a new prostate-specific gene, highly over-expressed in prostate cancer. Cancer Res. (1999) 59:5975-9.
- 16 de Kok JB, Verhaegh GW, Roelofs RW, Hessels D, Kiemeny LA, Aalders TW, Swinkels DW, Schalken JA. DD3(PCA3), a very sensitive and specific marker to detect prostate Tumors. Cancer Res. (2002) 62:2695-8.

