

Prof. Dr. C.H. Bangma

Urologie voorbij het
verdwijnpunt

MEDISCHE BIBLIOTHEEK EUR



019600 0025 0716

Rede Eerk 2002: 000

Urologie voorbij het verdwijnpunt

REDE

uitgesproken bij de aanvaarding van het ambt van
hoogleraar in de Urologie aan de Faculteit der Geneeskunde
en
Gezondheidswetenschappen van de Erasmus Universiteit
Rotterdam
op 27 juni 2002

door

Dr. Chris H. Bangma

Mijnheer de Rector Magnificus, Dames en Heren,

Het subtiele evenwicht

Wetenschap is fascinerend, en onze menselijke geest en fantasie reiken verder dan de sterren. Op 16 augustus, de sterfdag van Elvis Presley, werd vorig jaar een nieuwe ster ontdekt die lijkt op onze zon. Rondom deze nieuwe ster bewegen zich tenminste twee planeten waarop misschien leven bestaat. In ons eigen sterrenstelsel bestaat een beperkte zone waarin de vorming van organische moleculen en het ontstaan van leven mogelijk wordt geacht. Momenteel hebben wij onvoldoende technische middelen om de aanwezigheid van buitenaards leven te onderzoeken. Maar er bestaat een bijna pathologische nieuwsgierigheid naar de dingen achter de horizon. De grenzen van onze waarneming worden voortdurend verlegd met hulpmiddelen, zoals de Hubble telescoop. Hiermee is het mogelijk vele malen verder te kijken dan vanaf het aardoppervlak.

Door verder te kijken, kijken we ook verder terug in de tijd. De verkregen informatie leidt tot het opstellen van hypothesen, met als doel de wording en de toekomst van ons heelal te beschrijven binnen één theorie, een "theorie van het al". De huidige theorie is gebaseerd op het bestaan van zes getallen. Die getallen, voorgesteld door de symbolen N , ϵ , Ω , λ , Q , D geven de samenhang weer tussen de grootte van elektrische krachten en de zwaartekracht, de hoeveelheid materie in ons heelal, de uitdijing van de ruimte waarin zich materie bevindt, en het aantal dimensies waarin we ons begeven. Er bestaat een subtiel, maar pertinent evenwicht tussen die krachten en materie, en die subtiliteit bepaalt dat het heelal sterren bevat en planeten, maar ook moleculen en leven zoals wij dat kennen. Die subtiele verhouding

bepaalde ook dat er uiteindelijk 10 miljard jaar voor nodig was om koolstof en zuurstof uit het oorspronkelijke waterstof te vormen. Vervolgens duurde het nog eens 4,5 miljard jaar voordat er menselijk leven kon ontstaan.

De schijnbaar toevallige balans tussen deze oerkrachten ervaren wij in dat kwetsbare dunne schilletje biosfeer tussen hemel en aarde waaraan wij zoveel waarde, vreugde, en genot ontleen. Die balans bepaalt de vorm en grootte van het leven: was de zwaartekracht veel groter, dan zouden sterren niet stralen, en zouden levensvormen groter dan een insect nauwelijks denkbaar zijn. Ons gewicht zou met een derde macht toenemen, maar de doorsnede van onze benen en botten slechts kwadratisch. We zouden daardoor door onze pijpbeenderen zakken, tenzij we weer op vier ledematen zouden gaan wandelen, of een totaal andere vorm zouden aannemen. Vanzelfsprekend zouden in onze urologische beleving het hoofd en de bekkenbodem een centrale plaats behouden...

De Ouroboros en de maten van onze werkelijkheid

Het gedrag van de immens grote sterrenstelsels wordt eveneens bepaald door de krachten die zich tussen de kleinste interstellaire subatomaire deeltjes bevinden. Dit verband tussen groot en klein, tussen de macrokosmos en de microkosmos werd vroeger al symbolisch weergegeven door de Ouroboros (ο υ ρ ο β ο ρ ο) Deze in zijn eigen staart bijtende slang uit het oude Egypte en Griekenland representeert de eenheid van alle dingen, materieel en spiritueel. Dingen die nooit verdwijnen, maar voortdurend van vorm veranderen in een eeuwige cyclus van vernietiging en herschepping, een Yin en Yang symbool van de Westerse cultuur. In de Ouroboros staan links de moleculen, en rechts de sterrenstelsels aangegeven.

Halverwege staat de mens. De maten die in de Ouroboros worden weergegeven omvatten zestig machten van 10. Dat is de ruimte die noodzakelijk is om een interessant heelal op te leveren dat kan evolueren tot het leven dat wij kennen. Groter, en er zouden geen chemische elementen hebben kunnen ontstaan. Kleiner, en de zwaartekracht had voorkomen dat er net die variatie ontstond die nodig is voor de vorming van sterren. Met optische aanpassingen van microscoop tot telescoop zijn we in staat maximaal de helft van de schaal zichtbaar te maken. Voor onze beleving staat de menselijke maat centraal. Vanuit het subatomaire niveau van het kleinste wat we denken te kennen, de snaar, via het elektron, en het moleculaire model, belanden wij in het zichtbare spectrum met de elektronenmicroscopie. En als wij de microscoop omdraaien nemen wij weer afstand van onszelf, en verplaatsen wij ons vertepunt tot buiten ons sterrenstelsel in de sterrennevels, om vervolgens te verdwijnen in de molecuulwolken van het uitdijende heelal.

De microkosmos van DNA tot eiwit

Wij lijken veelal geobsedeerd door alles wat steeds groter is in een tijdperk van ruimteavonturen en science fiction. Dat is niet terecht, want daarmee doen we de microkosmos tekort. Ons lichaam bevat honderd maal meer cellen dan er sterren in ons sterrenstelsel zijn, en een fascinerende ontdekkingsreis naar het kleine begon met een Nederlandse uitvinding, de microscoop. In het jaar 1959 verscheen vervolgens de publicatie van Watson en Crick over de structuur van het DNA, waarmee de genetica een tastbare vorm kreeg. Het concept van de dubbelspiraal leidde de wereld verder tot het ontwikkelen van de hedendaagse moleculaire biologie. Ik zal u met grove penseelstreken

het model tonen dat onder meer kanker tot een genetische ziekte heeft gemaakt. Op zich is de reisbeschrijving al fascinerend. Wij moeten bijvoorbeeld beseffen dat de vrijheid van denken om zaken als erfelijkheid en ziekte te bestuderen als materiele processen, mogelijk is gemaakt in Europa door filosofen als de Nederlander Spinoza. Deze tweede generatie immigrant behorend tot een onderdrukte religieuze minderheidsgroepering, vond in Nederland het klimaat om de materiële wereld te ontkoppelen van de beschouwelijke. Daardoor werd het mogelijk ziekte niet als een door God veroorzaakt proces te zien, en religie een plaats te geven in de morele strijd tegen de onrechtvaardigheid van ziekte.

De cel kan opgevat worden als een fabriekje waarin de productie georganiseerd wordt vanuit de celkern. Het kookboek met recepten voor eiwitten bestaat uit DNA, dat opgerold is tot chromosomen. Het stukje DNA met het recept voor één eiwit wordt een gen genoemd. Het DNA bevat echter tussen de regels door veel nonsensinformatie, dat in de loop van de evolutie verzameld is in de celkern, maar niet tot productie van eiwitten leidt. Het is van belang te weten waar het recept van nuttig DNA begint. Dit wordt aangegeven door het stukje DNA dat de promotor wordt genoemd, waarachter de eigenlijke informatie van een van de ongeveer 30.000 menselijke genen ligt. Om eiwit te kunnen maken is een tussenstap nodig, de vorming van RNA. Het DNA fungeert als mal voor de productie van RNA in een complex dat ribosoom genoemd wordt. Het RNA verlaat in stukjes de celkern. In het cytoplasma wordt het RNA panklaar gemaakt, en worden de ingrediënten voor eiwit, de aminozuren, aan het RNA gekoppeld. Het RNA bepaalt de volgorde van de aminozuren, en dus de samenstelling van het eiwit. Door splitsing en heroriëntatie van het RNA kunnen uit

het recept voor één eiwit in het DNA toch verschillende eiwitten gevormd worden. Elk van de naar schatting 100.000 eiwitten bij de mens kan vervolgens als bouwsteen gebruikt worden, of als functioneel element voor het doorgeven van boodschappen of voor de productie van andere eiwitten.

Eiwitten zijn veelal lange moleculen die op een complexe manier opgerold zijn in windingen en spiralen. De wijze van oprollen bepaalt de toegankelijkheid van het eiwit voor contact of binding met andere moleculen zoals suikerketens, of de activiteit van het eiwit als enzym. Een verandering van elektrische lading, zuurgraad, of temperatuur in de omgeving van het eiwit kan leiden tot een veranderde vouwing en activiteit. Meestal hangt dit samen met de normale functie van de cel, maar soms is het ziekelijk. We kennen de verstrekkende gevolgen van de gekkekoeienziekte of de ziekte van Alzheimer, veroorzaakt door een veranderde vouwing van het prioneiwit in de relatief zure omgeving van bepaalde celorganellen, de endosomen. Hierdoor kan het prioneiwit niet meer afgebroken worden, en hoopt het zich op in de hersenen.

Om de samenstelling van het complexe mengsel van eiwitten te onderzoeken worden ze door chemische en fysische technieken uit elkaar getrokken en afgebeeld op een twee-dimensionale gel. Er ontstaat een patroon van tienduizenden stippen, die elk één eiwit bevatten. De samenstelling van het eiwit op zo'n geïsoleerde stip kan bepaald worden door het eiwit te verknippen in stukjes met een unieke samenstelling (peptiden). In een massaspectrometer worden deze stukjes gekarakteriseerd door minimale verschillen in lading en gewicht. Ook is het mogelijk een eiwit te kristalliseren, de vorm te bepalen met stralingstechnieken, en de vouwing in een model na te

booten. De inzet van wetenschappers en de financiële investeringen van vandaag liggen op dit gebied van eiwitanalyse.

Groot denken

Met deze technische middelen is het mogelijk om groot te gaan denken. Niet het onderzoek van één, maar van duizenden genen en eiwitten tegelijkertijd. Hiermee is een nieuwe fase van onderzoek naar de oorzaken van ziekte ingegaan. Momenteel is de samenhang in vorm en plaats tussen de ongeveer 100.000 potentieel aanwezige eiwitten nagenoeg onmogelijk te bepalen. Het is vergelijkbaar met een stad met 100.000 inwoners, van wie men de positie en het onderlinge contact op elk moment van de dag zou kennen, en waaruit men zou kunnen voorspellen wat er morgen in de stad gebeurt. Ofschoon redelijkerwijs bekend is waar de snelwegen lopen, wie er in en uit gaan, etc, is het onmogelijk te voorspellen of de stad over tien jaar ongebreideld groeit als een kankergezwel, dan wel te gronde is gegaan. Doel van de moleculaire research is om deze processen in cellen te begrijpen, afwijkingen van het normale te kunnen onderscheiden, en in geval van ziekte te kunnen corrigeren.

Bij kanker ontstaat een groot aantal veranderingen in de genetische samenstelling van de cel. Veel van die genen kunnen op een raster van markers, een micro-array, herkend worden. Met micro-arrays kunnen verschillen tussen normale en zieke weefsels onderzocht worden. Een relatieve toename van het gebruik van een gen kan zichtbaar gemaakt worden met een kleurstof. Een rood puntje betekent bijvoorbeeld een overwicht van dat gen bij de tumor, een groen lichtje een overwicht bij het normale weefsel, dus uitval bij het tumorweefsel. Maar de overmaat aan

informatie uit de vele duizenden markers is vergelijkbaar met het waarnemen van de weggebruikers en files in het centrum van de stad op maandagochtend. De informatie vertelt bijvoorbeeld niet hoe de file tot stand gekomen is, en wie van deze weggebruikers in dezelfde straat wonen. Verregaande analyse van de relatie tussen de genen en hun producten is nodig om tot begrip over de abnormale stofwisseling van de cel te komen. Eén van de problemen hierbij is dat de sleutelspelers in dit complex van eiwitten wellicht vluchtig en in lage concentratie aanwezig zijn. Verder hoeft de hoeveelheid eiwit niet evenredig te zijn met de hoeveelheid bijbehorend DNA of RNA in de cel. Het maken van een zinnige gerichte en beperkte keuze is hierbij van essentieel belang. In de wetenschap maken we vervolgens gebruik van modellen om die keus verder te analyseren, en om experimenten te kunnen herhalen met minimale variaties. We beginnen echter te beseffen dat ontsparing van het celfabriekje en het ontstaan van kanker niet primair bepaald hoeven te zijn door de combinatie van genen van het gezonde individu. Invloeden als roken, dieet, en lichaamsbeweging bepalen voor een belangrijk deel onze gezondheid.

Wat is Urologie?

De Urologie is vanouds een specialisme dat zich geconcentreerd heeft op haar chirurgische rol. Lang voor het ontstaan van de Urologie als afzonderlijk vakgebied honderd jaar geleden, bracht mijn geboortestad Amersfoort in de 17^e eeuw een kei van een steensnijder voort. Johan Herman Francken werd in 1731 aangesteld als Stadschirurgijn, Steen- en Breuksnijder, en Vroedmeester. In zijn verhandeling "Nieuwe Oeffenings Verhandelingen der Vier Hoofd-Handgrepen" uit 1733 beschrijft hij de innoverende

suprapubische steensnede door de blaashals, het gebruik van een flexibel gouddraad korfje voor blaassteenextractie, en de nabehandeling met rode wijn om de infectieuze complicaties te verminderen. De patiënt werd gefixeerd op een ladder, waarbij de steensnijder als een automonteur onder de patiënt stond teneinde de zwaartekracht bij het openen van de blaas mee te laten werken bij de geboorte van de steen. (Uit: Aenteekeningen omtrent operatie van den steen, C. van Staveren, Leeuwarden, 1934).

Gedurende de afgelopen eeuw heeft de Urologie zich ontwikkeld van een snijdend subspecialisme gekenmerkt door endoscopische ingrepen (kijkoperaties) van het urogenitaal systeem, tot een specialisme voor de complete behandeling van bepaalde organen, maar met een specifiek chirurgische oriëntatie. De Urologie kan daarbij alle gevarieerde uitdagingen van moderne ontwikkelingen bevatten. De opleiding tot uroloog blijft vanwege de unieke chirurgische expertise noodzakelijkerwijs chirurgisch: hoe anders dan door ervaring en handvaardigheid kunnen de beste resultaten geboekt worden voor de reconstructie van de plasbuis na een bekkentrauma, de verwijdering van stenen uit de nierleider, de zenuwsparring voor behoud van de erectie bij prostaatverwijdering vanwege agressieve kankers? De Nederlandse urologische gemeenschap zal zich echter moeten bezinnen op het optimaliseren van kwaliteit. Volgens een Rotterdams onderzoek van Rikken (2001) wordt bijvoorbeeld de radicale prostatectomie door velen uitgevoerd, maar er zijn slechts zes Nederlandse urologen die deze operatie regelmatig elke twee tot drie weken verrichten.

Het is voor iedereen altijd duidelijk geweest waar de Urologie zich mee bezig houdt. Urologie gaat over de uitscheiding van afvalstoffen uit het lichaam in

opgeloste vorm, de urine, vanuit de nieren, via de nierleiders naar de blaas, alwaar de urine tijdelijk opgeslagen wordt. Vandaar uit wordt de urine op sociaal acceptabele tijden en wijzen geloosd. Via dit afvoersysteem verlaat bij de man nog een ander product het lichaam, het semen. Bloed in de urine, urineweg infecties, of stenen worden behandeld door een uroloog. Hippocrates al verklaarde in zijn beroemde eed dat het verwijderen van urineweg stenen uitsluitend door een specialist op dat gebied diende te gebeuren. Tot zover het bekende beeld van de Urologie.

Hedendaagse Urologie in Rotterdam

In Rotterdam heeft de ontwikkeling van het vakgebied Urologie geleid tot een kliniek waarin vanuit vijf urologische aandachtsgebieden gewerkt wordt. Het zijn de Andrologie, Oncologische Urologie, de Reconstructieve Urologie en Urodynamica, de Kinderurologie, en de Steenpathologie. In elk van deze aandachtsgebieden proberen klinici samen met basale onderzoekers de problemen uit de kliniek te identificeren en op te lossen. Onderzoek is een integraal onderdeel van het academisch werk, en tevens een maatschappelijke opdracht. Basale academische onderzoekers dienen zich af te vragen of hun werk nuttig is voor de patiënt; academische klinici moeten gebruik maken van de geboden mogelijkheden om, naast hun zorg voor patiënten, ook onderliggende wetenschappelijke vragen te beantwoorden. Dit behoort door de academische instelling en de maatschappij gewaardeerd te worden op een wijze die past bij het maatschappelijk belang.

Er bestaat specifieke klinische en preklinische urologische expertise gebaseerd op de basiswetenschappen als Pathologie, Biochemie,

Fysiologie, Genetica, en Celbiologie, die flexibel ingezet kan worden binnen de verschillende urologische aandachtsgebieden. De flexibele inzet komt bijvoorbeeld in het volgende tot uiting: momenteel ligt de moleculaire biologie in het werkvlak van de oncologische Urologie. Dezelfde expertise zou evenwel prima gemobiliseerd kunnen worden in het kader van de infertiliteit vanuit een vraagstelling uit het Voortplantingscentrum. Er zijn zoveel vragen op moleculair niveau! Wat maakt de spermacel onbewegelijk? Wat mist er in de acrosoom als er geen samenvloeiing van eicel en spermatozoa optreedt? Wat gebeurt er moleculair gezien tijdens de rijping van de zaadcel in de bijbal? Wat draagt het prostaatvocht eigenlijk bij aan de vruchtbaarheid?

Zulke fundamentele problemen vragen idealiter een benadering vanuit verschillende achtergronden. De kennis vanuit vakgebieden en met name ook de kunde van individuele onderzoekers maken dat de academische smeltkroes bij uitstek de beste kansen biedt voor het oplossen van complexe problemen. In de basale research leiden complexe vragen al jaren tot een intensieve samenwerking tussen de afdelingen Urologie, Pathologie, en Endocrinologie, recentelijk vastgelegd in het RPcPR, het Research Program for cancer of the Prostate in Rotterdam, waarbij bijvoorbeeld elementaire vragen over de invloed en werking van de androgeenreceptor op het hormoongevoelige prostaatkanker behandeld worden. Op klinisch gebied heeft samenwerking geleid tot de definitie van voor de patiënt herkenbare diagnose en behandelingscentra, zoals het Bekkenbodemcentrum, het Voortplantingscentrum, en de joint clinics op oncologisch gebied. In de toekomst zullen urologische specialisten extra opleiding kunnen genieten vanuit deze samenwerkingsverbanden. Anderszins zijn er vele

onderzoeksgerichte afdelingen waarmee de Urologie actieve programma's onderhoudt, neergelegd in gezamenlijk gefinancierde projecten binnenshuis, en in tweede en derde geldstroom. Te noemen zijn de afdelingen Celbiologie, Immunologie, Virologie, Klinische Chemie, Epidemiologie, Huisartsgeneeskunde, Heelkunde, Gynaecologie, Radiologie, en Radiotherapie.

Het concept van de wisselwerking tussen research en kliniek nodigt uit tot een voorbeeld dat is toegesneden op recente ontwikkelingen, waaruit blijkt dat de academische kliniek de broedstoof is voor de toekomst. Het gaat hier om een probleem uit de kliniek, een vertaling van dat probleem in het laboratorium, het aandragen van een voorlopige oplossing, het testen uiteindelijk in de kliniek, en de terugschakeling van voorlopige antwoorden naar het laboratorium voor verdere ontwikkeling. Tegenwoordig wordt dat translationeel onderzoek genoemd, maar terugkoppeling bestaat al eeuwen, alleen niet altijd binnen de muren van één instituut. De vraag naar therapie in geval van gevorderde stadia van kanker enerzijds, en anderzijds de behoefte het inzicht in basale moleculaire processen te vertalen naar toepasbare behandelmethoden, heeft geleid tot methoden om genetische veranderingen teweeg te brengen in lichaamscellen. Staat u mij toe een van die moleculaire ontwikkelingen toe te lichten, en wel de genterapie, waarmee wij voortborduren op de inleiding over genetische processen.

Genterapie als voorbeeld van translationeel onderzoek

Genterapie heeft als doel genetisch materiaal, meestal DNA, in de cel te brengen, waarmee de cel aangezet wordt tot de productie van een specifiek eiwit. Dit mechanisme wordt met vele termen aangeduid,

waarbij genetische manipulatie ons het meest negatief in de oren klinkt. Al eeuwen wordt gebruik gemaakt van genetische modificatie in de landbouw voor de veredeling van rassen; 'kruisen' noemen we dat. Moderne technieken laten echter toe dat op snellere wijze eigenschappen toegevoegd kunnen worden aan de genetische bagage van een organisme. Die technieken maken het ook mogelijk een gebrek te corrigeren, bijvoorbeeld een stollingsfactor bij bloederziekte. Voor de behandeling van kanker wordt momenteel veelal gekozen voor het inbrengen van genetische informatie die een dodelijk product in de cel vormt. Uitgangspunt is het verkrijgen van een lokaal effect, waarbij de omgeving zo min mogelijk schade oploopt. Chemotherapie ter plaatse, niet over het hele lichaam. Mijn dochter had het pas over een nieuw "minicijn" in plaats van een medicijn.

Bij de huidige stand van zaken in de genterapie spelen de volgende vragen een belangrijke rol:

- 1) waarmee krijgt men de genetische informatie in de juiste cellen in het lichaam, bijvoorbeeld bij prostaatkanker in de prostaatkankercellen?
- 2) hoe krijgt men voldoende effect?
- 3) is het veilig voor de gezonde omgeving?

De parallel van een vrachtwagentje dat zijn boodschappen naar een bepaald adres van de stad brengt, doemt op. Het vrachtwagentje wordt vector genoemd, en in geval van prostaatkanker is de lading het dodelijk gen dat afgeleverd moet worden op de juiste nummers in de prostaatstraat.

Biologische vectoren in de vorm van virussen blijken uitstekende vrachtwagens voor het vervoer en de efficiënte aflevering van genetisch materiaal. Virussen zijn van nature zo efficiënt omdat zij voor hun voortplanting afhankelijk zijn van hun eigenschap cellen binnen te dringen en hun eigen DNA te

vermenigvuldigen voor de vorming van nakomelingen. Gemanipuleerde virussen kunnen het therapeutische DNA (dat het dodelijke product vormt) meedragen, en in de cel brengen. Om te voorkomen dat zij zich over het lichaam verspreiden, zijn de virussen kreupel gemaakt wat betreft hun voortplanting. Zij kunnen dus uitsluitend hun grote boodschap afleveren. Virussen dringen van nature een groot aantal verschillende celsoorten binnen. Er zijn echter nog geen virussen ontdekt die uitsluitend tumorcellen binnendringen, of in geval van prostaatbehandeling uitsluitend prostaatcellen. Tumorcellen als zodanig zijn in het algemeen toch al moeilijk te herkennen door het lichaam, want anders had het immuunsysteem ze wel verwijderd. Om te bereiken dat de genterapeutische vectoren alleen prostaatcellen herkennen, dient aan twee voorwaarden voldaan te worden. Ten eerste moet er op of in de prostaatcel iets gevonden worden dat alleen een prostaatcel heeft, en dat niet bij andere cellen aangetroffen wordt. En ten tweede dienen de virussen ook zodanig veranderd te worden dat zij door die eigenschap de prostaatcel herkennen.

Gentherapie: richten op de prostaat

De prostaat vormt bij uitstek eiwitten die nauwelijks door andere organen gemaakt worden. Het PSA, prostaat specifiek antigeen, is er een van. Om redenen die maar gedeeltelijk bekend zijn, wordt dit eiwit schier alleen door de epitheelcellen van de prostaat aangemaakt, terwijl het gen voor PSA zich in elke lichaamscel bevindt. Elders wordt het echter niet aangemaakt, omdat de promotor van het gen niet geactiveerd wordt. Van deze omstandigheid kan gebruik gemaakt worden bij gentherapie. Indien het therapeutisch gen aangezwengeld zou worden door de promotor van het PSA, dan zou het therapeutisch gen

alleen afgelezen worden onder die condities waarin ook het PSA afgelezen wordt, namelijk in prostaatcellen, of prostaatachtige cellen, zoals die afkomstig van prostaattumoren. Dit lijkt een gedegen methode, maar in geval van prostaatkanker gaat deze handelwijze in een aantal gevallen niet op. Prostaatkanker wordt in gevorderde stadia vaak behandeld met antiandrogene stoffen die de mannelijke hormoonwerking onderdrukken. Deze stoffen onderdrukken ook de werking van de PSA-promoter. Een vector gebaseerd op de werking van de PSA-promoter kan hierdoor minder of zelfs onwerkzaam worden.

Zodoende is er een tweede mechanisme voor de herkenning van prostaatcellen gezocht. Iedere cel wordt aan de buitenzijde omvat door een celmembraan die uit vele verschillende stoffen bestaat. Dit zijn niet alleen bouwstenen, maar ook ramen, deuren, afvoerpijpen, deurbellen, etcetera. Voor de communicatie met de buitenwereld zitten hier moleculen die de boodschappen vanuit de omgeving opnemen, de receptoren. Sommige van deze stoffen komen alleen op de prostaat voor, zoals het Prostaat Specifiek Membraan Antigeen. Tumorcellen bevatten extra veel receptoren om de groeiprikkels uit de omgeving op te vangen. Door nu de genterapeutische vectoren te richten op deze receptoren kan een voorkeur van de vector voor de prostaatcel of tumorcel ontstaan. In het laboratorium is dit richten van vectoren gelukt door gebruik te maken van een specifiek koppelingsmolecuul, het zogenoemde bispecifieke antilichaam, dat het virus aan de membraanreceptor bindt.

Een stap verder is het inbouwen van dit koppelingsmolecuul in het virus op zodanige wijze, dat het bij de vermenigvuldiging van het virus automatisch in de nakomelingen ingebouwd is. Naast het

aanbrengen van het therapeutisch gen is dit een tweede genetische manipulatie van het virus. Het is hierbij van belang een specifiek doel op de prostaattumorcél te vinden. De zoektocht naar dergelijke specifieke doelen is al jaren aan de gang op vele plaatsen in de wereld. Nieuwe zoekmethoden maken het nu mogelijk ook nieuwe kandidaat-componenten te vinden als doel. Het voert te ver om dit hier gedetailleerd uit te leggen. De genterapeutisch onderzoeksgroep van de afdeling Urologie onder leiding van Dr. Robert Kraaij heeft in samenwerking met de afdeling Immunologie door middel van zogenoemde phage display een aantal niet nader omschreven eiwitten gevonden die als specifiek doel zouden kunnen dienen. Bij phage display wordt een hele bibliotheek van miljarden eiwitstukjes door een virusvolk tot uiting gebracht. Ze kunnen hierdoor hechten aan membraancomponenten die precies passen op zo'n specifiek eiwitstukje. Het eiwit met de codenaam C12 hecht sterk aan het celmembraan van de humane prostaatkankercellijn PC 346C, en niet aan andere weefsels. In samenwerking met Ralph Willemsen van de afdeling Oncologische Immunologie is het gelukt de genetische code van C12 in te bouwen in een virus, waardoor dit virus hecht op de kankercel. Hiermee wordt gedemonstreerd dat prostaatkankercellen bereikt kunnen worden met genetisch gerichte vectoren, dat goede samenwerking binnen diverse onderzoeksgroepen in de academische setting van cruciaal belang is voor de voortgang van de wetenschap, en dat iemand zich in vele opzichten onsterfelijk kan maken door eigen weefsels aan te bieden als cellijn voor onderzoek.

Gentherapie: effect en veiligheid

Er bestaan talloze virussen, en niet alle zijn even handelbaar in het laboratorium, maar ook niet alle zijn altijd geschikt voor toepassing bij mensen. Een veel gebruikt virus is het adenovirus, een veel voorkomende oorzaak van een normale verkoudheid. Veel mensen bezitten als gevolg van een doorgemaakte infectie antistoffen tegen dit virus, hetgeen zowel nadelig kan zijn voor de werking van het virus als een vrachtwagen voor gentherapie, alsook voordelig om de patiënt te beschermen tegen een overweldigende infectie. In het laboratorium maken we gebruik van bij de mens voorkomende virussen, maar ook van virussen die uitsluitend bepaalde diersoorten (bijvoorbeeld kippen) kunnen infecteren. Deze zijn dus niet ziekmakend bij de mens, want ze kunnen geen menselijke cellen infecteren. Indien deze virussen als genterapeutische vectoren gebruikt zouden worden, zouden ze na de net beschreven manipulatie uitsluitend de cellen binnentreden met de specifieke herkenningskenmerken.

Van belang is dat zoveel mogelijk van de doelcellen, in dit geval kankercellen, geïnfecteerd worden door de vector om een maximaal celdodend effect te krijgen. Dit kan ondermeer bereikt worden door een hoge concentratie van de vector op de plaats van behandeling. Er wordt gedacht aan de mogelijkheid om toch vectoren te gebruiken die zichzelf kunnen vermenigvuldigen. Maar dan wel ter plaatse, dat is onder condities waarin de voortplanting afhankelijk wordt gemaakt van de specifieke weefseleigenschappen, bijvoorbeeld door afhankelijkheid van de PSA promotor bij prostaatkanker. Door vermenigvuldiging komen duizenden kopieën van het virus vrij die de naburige prostaatcellen kunnen infecteren.

De veiligheid van genterapie wordt verhoogd door vectoren te gebruiken die na bovengenoemde manipulaties alleen in bepaalde cellen binnendringen en actief zijn. Momenteel wordt met therapeutische genen gewerkt die alleen giftig in de patiënt zijn indien deze ook een bepaald medicijn slikt. Bij omstanders kan geen activatie van het giftige genproduct optreden. Het beste bewijs ligt in onze klinische studies in Rotterdam, waarin geen ingrijpende bijwerkingen opgetreden zijn. In dit onderzoek wordt verder gekeken hoe de lichaamseigen afweercellen reageren op de producten die vrijkomen bij genterapie. De inzet van vele medewerkers in de kliniek, en het vertrouwen aan ons geschonken door onze patiënten zijn de basis waarop wij verder kunnen.

Waar nu gaat het heen met de Urologie?

Op ruim tweederde van deze rede pogen we te kijken over de horizon. Het vergroten van het arsenaal aan behandelingsopties voor urologische ziekten vergroot de behoefte aan de niet louter chirurgisch ingestelde uroloog. De vertrouwdheid met en ervaring in de diverse open en endoscopische technieken blijft ook met de komst van de laparoscopische robot de basis voor het handelen van de uroloog. Maar, de endoscopische techniek en interventie zijn niet meer het unieke werkterrein van de uroloog. Daarom dient de uroloog zich wel op te werpen als orgaanspecialist bij uitstek voor de behandeling van de excretie- en uitwendige geslachtsorganen. Vooralsnog is de positie van de Urologie in Nederland door een traditioneel sterke en breed ontwikkelde onderzoeksachtergrond redelijk gevestigd, ofschoon beperkt tot een klein aantal universiteiten. Dit aanzien van de Urologie kan alleen gehandhaafd blijven indien voldoende waarde gehecht wordt aan een academische basis, met

urologen die in staat zijn onderzoek te bekrachtigen met competitieve projecten. Wanneer de universiteit door de overheid gezien wordt als een verlengde beroepsopleiding, en de Urologie als een veredelde slagersvakschool teneinde de groeiende oudere bevolking van dokters te voorzien, dan zal de Urologie mogelijk groter blijven, maar aan belang inboeten.

Dat gevaar ligt op de loer. Wereldwijd neemt de gemiddelde leeftijd toe, en daarmee het percentage aan ouderen ten opzicht van de beroepsbevolking. Deze ontwikkeling zal naar schatting in 2050 tot meer dan 2 miljard ouderen boven de zestig jaar leiden. Dit heeft substantiële consequenties voor de voedselvoorziening en gezondheidszorg, met name ook in de ontwikkelingslanden. De productiviteit van ouderen zal geoptimaliseerd dienen te worden door op een juiste manier in te spelen op de psychologische en lichamelijke, hormonale, veranderingen die zich op oudere leeftijd afspelen. Ook in Nederland doet deze trend zich voor. Het geboortecijfer neemt af, de vergrijzing neemt toe door meer en door ouder. Nederland wordt voller ten gevolge van deze bevolkingsontwikkeling, en zeker veel meer dan door een handjevol armzalige sloebers uit oorlog- en hongergebieden van buiten ons uiterst welvarend Nederlands egocentrum.

Er zijn nog andere factoren naast veroudering waardoor het aantal nieuwe patiënten met urologische ziekten in ons land groter wordt. Dat geldt ook voor andere ziekten, bijvoorbeeld borstkanker, dat ten gevolge van vroegdetectie programma's vanaf 1991 vaker onderkend wordt. Terwijl borstkanker het meest ontdekt wordt in de vijfde decade, klimt de incidentie voor prostaatcancer met de jaren, en ligt de top van het aantal nieuw geregistreerde gevallen rond het zeventigste jaar. Hoe ouder men wordt, hoe vaker een

beroep op de behandeling voor prostaatkanker gedaan zal worden. En gezien de hoge sterfte aan de gevolgen van prostaatkanker, wordt in de laatste fase in het leven van de mannelijke bevolking een groot beroep gedaan op een urologische behandeling. Het antwoord op de vraag naar de voordelen van vroegdetectie in dit kader is essentieel, en zal in de komende jaren vanuit onze universiteit gegeven worden.

Het verdwijnpunt

Dames en Heren, niemand van ons heeft ooit een molecuul gezien, een eiwit, of hoe een enzym paart met zijn substraat om in de juiste omstandigheden binnen de huiselijkheid van de cel een chemische reactie te veroorzaken die in een fractie van een seconde een generatie van producten nalaat, alle op hun beurt weer deel uitmakend van de cascade die stofwisseling genoemd wordt. Toch verbaast het niemand van ons dat er mensen zijn die zich gedurende hun hele leven met niets anders bezighouden dan met dingen die ze niet kunnen zien. Daarbij wordt met een bijna religieuze drang voortdurend gezocht naar de zichtbare bewijzen van een model, en worden de effecten van hun experimenten vertaald uit het brailleschrift van hun computeruitslagen. Hun wereld ligt voortdurend achter de horizon van het visuele, en hun verwachting achter het verdwijnpunt van het zichtbare perspectief.

Het perspectief. In de dertiende eeuw van onze jaartelling doen zich een aantal belangrijke veranderingen voor, die we veelal samenvatten onder het woord "Renaissance". Wat we kunnen zien zijn de veranderingen in de kunst, waarin de rol van de kijker of waarnemer verschuift van die van iemand die onderwezen wordt in de religieuze symboliek, naar iemand die zelf kijkt, die zelf het uitgangspunt is van de

waarneming. Van boodschap naar waarneming. De ontdekking van het lineair perspectief vanuit het schildersperspectief bracht in de wetenschap van het Westen een ontwikkeling tot stand die in geen enkele andere cultuur gevonden wordt. Samen met het perspectief werd het verdwijnpunt gedefinieerd, op de horizon van de waarneming, oneindig ver weg. Binnen de wetenschap was een overheersende rol weggelegd voor de bestudering van het licht en haar rechtlijnigheid. Licht bevatte meer dan verlichting, het bracht het idee op gang dat er allesbeheersende natuurwetten bestaan, waaraan zelfs God onderworpen was. Op twee schilderijen uit de veertiende en vijftiende eeuw met als thema 'Aankondigingen van de geboorte van Jezus' werd voor de onbevleete ontvangenis van Maria een gaatje in de gevel gemaakt om de afgebeelde stralengang door te laten. Licht zou bestaan uit "lichtstof", en dit aspect van licht als materie werd aan het begin van de twintigste eeuw uitgewerkt tot de fotonentheorie. Daarbij kwam naar voren dat de positie en beweging van de waarnemer het gedrag van het licht als materie of als golf bepaalt. Ook in de kunst komt het besef tot uiting dat een onderwerp vanuit verschillende standpunten gezien kan worden, elk met een eigen perspectief. Het idee van één horizon, of van één verdwijnpunt is verlaten. Een idee waar overigens de zeventiende eeuwse Hollandse schilders al geen moeite mee hadden. Om tot de door de klant gewenste fotografische precisie van objecten te komen maakten zij gebruik van een camera obscura. Vervolgens werd elk element in het schilderij gebracht door een ons wel bekende 'cut and paste' methode. Elk element in de compositie had een eigen perspectief.

Urologie vanuit meerdere perspectieven

De academische Urologie kan vanuit verscheidene standpunten bekeken worden, en biedt velerlei perspectief. Ofschoon de algemene wetenschappelijke productie per hoofd van de bevolking in Nederland na de Scandinavische landen het hoogst is in de wereld, en ongeveer 20 % meer bedraagt dan die in de Verenigde Staten, blijft de groei van publicaties in Nederland met 1,4 % per jaar ver achter bij die van andere Europese landen (www.cordis.lu). Binnen het huidige bestel worden wij genoodzaakt in te spelen op commercialisatie van ons wetenschappelijk erfgoed om voldoende financiële onafhankelijkheid voor vrije wetenschapsbeoefening te houden. Nederland biedt een redelijk klimaat voor de ondernemer, maar van echt ondernemerschap binnen de muren van de EUR (de universiteit die werkt...) is vooralsnog geen plaats ten gevolge van een restrictieve houding inzake investering door derden. De dit jaar door de afdeling Urologie opgestarte onderneming SCURON (SCientific Urologic Research Organisation in the Netherlands) heeft als primair oogmerk alle winst uit commercialisering van vindingen en contract research te investeren in urologisch gerelateerd onderzoek. Naast de structurering van de afdeling Urologie is dit een van de belangrijkste beschermende activiteiten om de wetenschappers zich te kunnen laten concentreren op de zaken waar zij goed in zijn: wetenschap.

Een opmerkelijke rol binnen dezelfde filosofie heeft de Stichting Urologisch Wetenschappelijk Onderzoek (SUWO) gespeeld gedurende de afgelopen 25 jaar. Door substantiële financiële donaties van patiënten, sympathisanten, en niet in de laatste plaats de stafleden Urologie, hebben wetenschappelijke starters (analisten en onderzoekers) hun projecten kunnen opzetten en uitbouwen. Het resultaat is een gestage

groei van puur wetenschappelijke onderzoeken waarmee de afdeling Urologie het Erasmus MC in de jaren verrijkt heeft. De inzet van SUWO verdient dank.

Is het verantwoord in te zetten op ontwikkeling van wetenschap waarvan de directe toepasbaarheid onzeker genoemd mag worden, en waarvan de resultaten pas op lange termijn te verwachten zijn, terwijl de dramatische situatie in de zorg- en onderwijssector iedere dag pijnlijk in het nieuws komt? Uit het voorgaande begrijpt u dat de investering in het academisch bedrijf als geen ander een stimulerende werking zal hebben op zorg en onderwijs. Die vertaling van onderzoek naar de kliniek kan uitsluitend optreden op plaatsen waar dit adequaat georganiseerd is. Op het terrein van de Urologie bestaan er slechts een tien- tot vijftiental academische instellingen in Europa waar dit haalbaar is. Het is dankzij het inzicht en de motivatie van mijn voorganger Fritz Schröder dat de Rotterdamse stafleden de afdeling Urologie hebben kunnen laten uitgroeien tot een internationaal erkend instituut op het gebied van de Functionele Urologie, de Andrologie, de Kinderurologie, de Steenpathologie, en met name de Oncologische Urologie. De Europese oriëntatie zal leiden tot een verdere integratie binnen diverse netwerken in het Europees Research Areaal (European Research Area), te beginnen met de Oncologische Urologie. Een uitwisseling van ideeën en mensen zal het gevolg zijn. Over tien jaar zal de afdeling Urologie vanuit de Rotterdamse onderzoeksschool Molecular Medicine om het jaar een dubbel opgeleide academicus (een moleculair uroloog) kunnen afleveren. Deze krijgt een financiële garantie voor twee jaar translationeel onderzoek als uroloog in een aandachtsgebied binnen onze afdeling. Dit opleidingsprogramma zal de Nederlandse academische Urologie versterken.

Dames en heren, ik wil u het lot van de wetenschappers niet onthouden. Net als Paultje, de hoofdfiguur uit een tekenstrip, trekken jonge onderzoekers een goed plan, dat excelleert in eenvoud. Zij trekken er met frisse moed op uit, ook al is het eindpunt verder weg dan we kunnen overzien. Het resultaat valt dan ook nog wel eens tegen, zeker als de belichting niet optimaal is. Het is dan zaak om monter en met durf een nieuw plan op te stellen, ook al staat het haaks op het vorige.

Besluit

Dames en heren, ik heb u laten zien dat wetenschap ingebed in cultuur en kunst een fascinerende schoonheid heeft, ook al is die niet altijd direct zichtbaar. Dat de grootste natuurverschijnselen bepaald worden door de eigenschappen van de kleinste deeltjes. Dat de wereld van de moleculen leeft net achter de horizon. Die wereld geeft uitdagingen en mogelijkheden in de Urologie. En juist in de Urologie liggen antwoorden op specifieke vragen. Ik hoop u duidelijk gemaakt te hebben dat de Nederlandse Urologie niet zonder haar basale research kan. Mijnheer de Rector Magnificus, ik hoop dat een verarming ten gevolge van beperkingen in financiële en organisatorische zin niet in hoeft te treden. Medewerkers van de afdeling Urologie, collegae stafleden, ik hoop dat ons de vrijheid gegund wordt gezamenlijk, elk vanuit de eigen belangstelling, aan de verdere wetenschappelijke ontplooiing van de Urologie bij te dragen. Beste studenten en toekomstig urologen, dat deze oratie de prikkel voor uw nieuwsgierigheid mag zijn. Beste patiënten, ik hoop dat u er beter van wordt. U bent onze grootste zorg.

Ik dank u allen voor uw aanwezigheid.