

(ON)GEHOORD ONTSPoord LEENDERT LOOIJENGA



(ON)GEHOORD ONTSPoord

LEENDERT LOOIJENGA

*Deze publicatie betreft een oratie aan
de Erasmus Universiteit Rotterdam*

ISBN 90-77906-13-4

Erasmus MC
Universitair Medisch Centrum Rotterdam
Erasmus

Oplage 1000
Omslagfoto Levien Willemse, Rotterdam
Ontwerp Ontwerpwerk, Den Haag
Drukwerk Demmenie Grafimedia, Leiderdorp

(ON)GEHOORD ONTSPoord

REDE

In verkorte vorm uitgesproken bij
de aanvaarding van het ambt van
bijzonder hoogleraar in de Translationele
Patho-Oncologie aan het Erasmus MC,
faculteit van de Erasmus Universiteit
Rotterdam, op 10 februari 2006

door

LEENDERT LOOIJENGA

ISBN 90-77906-13-4

© Leendert Looijenga, oratiereeks Erasmus MC
10 februari 2006

Alle rechten voorbehouden. Niets uit deze uitgave mag worden veeelvoudigd zonder voorafgaande toestemming
van de auteur.

Voorzover het maken van kopieën uit deze uitgave is toegestaan op grond van art. 16h t/m 16m Auteurswet 1912 j.
Besluit van 27 november 2002, Stb. 575, dient men de daarvoor wettelijk verschuldigde vergoeding te voldoen aan de
Stichting Reprorecht te Hoofddorp (Postbus 3060, 2130 KB).

*Mijnheer de Rector Magnificus,
Mevrouw de voorzitter,
Mijne Heren leden van het College van Bestuur van de Universiteit,
Mijnheer de Decaan,
Mevrouw, Mijne Heren leden van de Raad van Bestuur van het Erasmus MC,
Leden van het Bestuur van de Vereniging Trustfonds Erasmus Universiteit Rotterdam,
Dames en heren, medewerkers van de afdeling Pathologie,
Zeer gewaardeerde ouders, familie, vrienden, collega's, studenten en overige toehoorders,*

Introductie: Retorica en wetenschappelijk onderzoek

Retorica is de studie, al beoefend door de Grieken, gewijd aan effectief spreken en schrijven, als ook de kunst van het overtuigen. Met andere woorden, gebruik van taal om iemand onder de indruk te brengen, of te beïnvloeden om voor of tegen een bepaald standpunt te zijn. Hierbij worden verschillende fasen onderscheiden, en wel: vinding, ordening, verwoording, geheugen, en voordracht. Deze aspecten zijn relevant in tal van onderdelen van het leven, en zeker in het functioneren van een wetenschappelijk onderzoeker. De waarde van een tekst, op schrift of uitgesproken, kan verstrekkend zijn, dit los van het feit of dit terecht is of niet. Dit is duidelijk op grond van talloze voorvallen in onze historie, maar ook onze huidige samenleving. Daaréntege kan het effect ook beperkt zijn tot bijvoorbeeld een losse opmerking tijdens de receptie na deze plechtigheid. Mijn doel beperkt zich zeker niet tot het laatste, dus gaat u goed zitten, en laat u overtuigen.

Techniek- en informatie maatschappij

De eerste woorden van deze introductie typte ik op meer dan 10.000 meter hoogte op weg naar een wetenschappelijk congres in de Verenigde Staten. Het onderwerp van dat congres was het Y chromosoom in normale ontwikkeling en ziekte in het post-genomische tijdperk. De vlucht illustreerde de techniek- en informatiemaatschappij waarin wij momenteel leven. In de armléuning van mijn

stoel zat een afstandsbediening waarmee CDs en DVDs geselecteerd konden worden, te volgen op een eigen digitaal beeldscherm. Er kon zelfs gebeld en gemaïld worden. Deze technologische ontwikkelingen hebben ook geleid tot grote wetenschappelijke doorbraken. Toen ik begon in 1990, op de Daniel den Hoed Kliniek, werd voornamelijk gecommuniceerd via de telefoon en brieven, eventueel verstuurd via fax. Toen internet operationeel werd, kwam alles in een stroomversnelling. De hieruit ontstaande mogelijkheden zijn zonder enige twijfel uitermate waardevol, maar hebben tegelijk het risico de efficiëntie negatief te beïnvloeden, hoe tegenstrijdig dit ook klinkt, simpelweg door de overmaat aan informatie. Ook kunnen de ontwikkelingen ten koste gaan van het menselijke aspect. Hier kan de recent door het Erasmus MC uitgegeven brochure "Zo zijn onze manieren" maar weinig verandering in brengen. Dit werd mij elke keer weer duidelijk als ik bij mijn grootvader, geboren in 1908, op bezoek was. Tot mijn spijt heeft hij deze gelegenheid niet meer mogen meemaken, maar ik wil het graag mede aan hem opdragen.

Overmaat aan informatie en (gebrek aan) creativiteit

Het genoemde congres over het Y chromosoom vond plaats in een geïsoleerde en sobere omgeving, zonder televisie, telefoon en e-mail. Hierdoor werd onderlinge communicatie gestimuleerd leidend tot nieuwe ideeën, een bewezen succesvolle opzet. In dit kader moet de bevindingen van het onderzoek naar het TV kijkgedrag van de inwoners van Nederland¹ met angst voor de toekomst bekeken worden. Naast het veronderstelde lichamelijke aspect, verdient in mijn ogen het verwachte effect op creativiteit speciale aandacht. Recent onderzoek heeft uitgewezen dat vermogen tot zogenaamd divergerend denken van groot belang voor creativiteit is². Dit is het zich kunnen bevrijden van conventionele denkpatronen, mogelijk leidend tot niet voor de hand liggende antwoorden op gestelde vragen. Hiervoor zijn verschillende randvoorwaarden vereist, waaronder verwondering (de nieuwsgierigheid van en als een kind), motivatie (volg je interesse), intellectuele moed (ga voorbij aan de geijkte principes en perspectieven), en ontspanning (neem tijd voor dagdromen en mijmeren). Een zeer interessante recente bevinding is dat het ontwikkelen van deze eigenschappen door training mogelijk is. Daarom zou in mijn ogen één van de doelen van opvoeding én onderwijs het stimuleren van het ontwikkelen van eigen ideeën moeten zijn. Dus niet enkel de nadruk op het correct oplossen van een probleem. Dit betekent overigens niet dat dit ten koste van beschikbare kennis zal gaan; solide kennis is nodig voor het genereren van een creatieve doorbraak. Hierbij is het stimuleren van lezen zeker van belang, een weinig beoefende activiteit in Nederland zoals onlangs gebleken is. Een ander belangrijk aspect is bewustwording dat bestaan en functioneren een positieve invloed kan hebben op het grotere geheel. Dit zou moeten leiden tot een verbeterde positie van Nederland op de ranglijst van tevreden inwoners van landen in Europa. Momenteel staan wij op de 15de positie, waarbij maar 19,3% aangeeft trots te zijn

op Nederland³. Dit in tegenstelling tot bijvoorbeeld Portugal, op nummer één met bijna 80% tevreden inwoners. Op grond van het hiervoor gestelde, als ook de huidige problemen in het onderwijs in het algemeen, mag en kan mijns inziens de discussie over evolutie versus Intelligent Design geen prioriteit zijn. In dit kader zou in mijn ogen het afsluiten van een contract waarin de verschillende verantwoordelijkheden, maar ook verwachtingen, van zowel de school naar de ouders als ook andersom vermeld staan een goede start zijn, en veel discussies en onduidelijkheden vermijden. Het rapport "Grenzen aan de maatschappelijke opdracht van de school" van het Sociaal en Cultureel Planbureau⁴ zou hiervoor een goede basis kunnen bieden.

Complexiteit van een levende cel: bestudering en rapportage

De stromen van informatie waaraan wij dagelijks als persoon blootgesteld staan is simpel vergeleken met het functioneren van de bouwstenen van ons lichaam. Zoals wij hier zitten bestaat ons lichaam uit ongeveer 1.10^{14} , oftewel 100 biljoen, cellen, in dezelfde orde als de hoeveelheid hemellichamen in ons heelal. Hierbij zijn verschillende typen cellen te onderscheiden, elk met eigen taken en mogelijkheden. De meeste van deze cellen worden aangelegd tijdens de ontwikkeling in de baarmoeder, startend met de bevruchting van een eicel door een zaadcel. Op dit moment worden grote hoeveelheden informatie verzameld, afkomstig van verschillende organismen, van bacterie tot mens. Deze studies creëren nieuwe mogelijkheden, maar ook nieuwe problemen, die voor de voortgang van het proces opgelost dienen te worden. Hierbij is van waarde in gedachten te houden dat het verzamelen van informatie op zich geen doel is. Het interpreteren ervan als ook het afleiden van implicaties daaréentegen wel. Denkt u hierbij terug aan de verschillende fasen van de retorica. Ik wil hieraan toevoegen dat het wereldkundig maken van de verkregen gegevens, zelfs als het negatieve bevindingen betreft, onderdeel van het proces zou moeten zijn. Onlangs is gebleken dat enkel vermelding op bijvoorbeeld het web niet afdoende is, op grond van het veelvuldig verdwijnen van deze informatie⁵. Het publiceren van bevindingen in wetenschappelijke tijdschriften voorkomt onnodige herhaling van studies, en resulteert in meer efficiënte en meetbare besteding van onderzoeksgelden. Jammer genoeg strookt dit niet met het gegeven dat een wetenschapper aanzien verkrijgt door wetenschappelijke doorbraken, waarin negatieve bevindingen geen significante bijdrage hebben. Tevens kunnen de, soms exceptioneel hoge, kosten gepaard gaande met het publiceren een drempel vormen.

Wijze van codering van genetische informatie: het perfecte archief

De genetische informatie van elk organisme ligt opgeslagen in het DNA, waarin de genen gecodeerd zijn. De term gen werd voor het eerst in 1909 door Wilhelm Johannsen gebruikt⁶, waarbij hij refereerde naar de fundamentele eenheid van

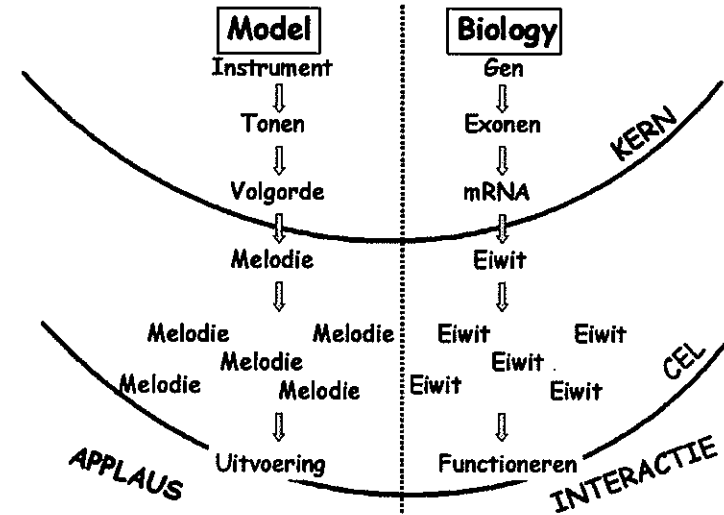
erfelijkheid (overdraagbare eigenschap) zoals door Mendel gedefinieerd en voor het eerst onderzocht⁷. Dat de genen op bepaalde plaatsen op chromosomen gelegen zijn werd vervolgens aangetoond in de fruitvlieg door Thomas Hunt Morgan⁸. Voor dit werk heeft hij de Nobelprijs in 1933 ontvangen. De chromosomen zijn in de kern van de cel gelegen, als geheel genoom genoemd. Dit is een uitermate georganiseerd en benaderbaar archief, waaruit informatie, indien nodig, snel op te halen en te gebruiken is. De structuur van het DNA werd in 1953 door Watson en Crick opgehelderd⁹. In de jaren 70 van de vorige eeuw, mogelijk gemaakt door ontwikkeling van speciale technieken en methoden, is een systematische analyse van het DNA geïnitieerd. In relatief korte tijd werd de genetische informatie van een groot aantal organismen, van gist tot de mens, in kaart gebracht. Op grond van de daaruit voortkomende informatie werd verondersteld dat de menselijke cel ongeveer 25.000-30.000 genen bezit¹⁰. Er werden heftige discussies gevoerd wat wij onderzoekers zouden moeten gaan doen als dit allemaal bekend zou zijn, sommigen vreesden voor hun baan. Onterecht is nu gebleken, alhoewel een wezenlijke verandering in denken en aanpak van wetenschappelijk onderzoek nodig is gebleken. Onlangs is duidelijk geworden dat de complexiteit van het genoom veel verder reikt dan de aanwezigheid van genen¹¹. Ondanks dat ik in verband met de tijd hier geen aandacht aan zal besteden, geeft dit wederom nieuwe mogelijkheden voor de wetenschappelijk onderzoeker.

De verschillende niveaus waarin informatie binnen de biologie opgeslagen is, startend met het DNA, en gebruikt wordt, zal ik u aan de hand van een voorbeeld illustreren. Hierbij moet u in gedachten houden dat dit zonder enige twijfel een simplificatie is. Het gekozen voorbeeld heeft zeker met opvoeding te maken. Tevens zal ik aan de hand hiervan de betekenis van mijn leerstoel Translationale Patho-Oncologie toelichten.

Functioneren van een gen en de daaruit voortvloeiende effecten: een model

Stelt u zich een enkel instrument voor. Bijvoorbeeld de klassieke gitaar van mijn zoon. Deze kan ingepakt zijn, maar er kan ook op gespeeld worden. Elk instrument heeft in principe de mogelijkheid tot het vormen van verschillende tonen, welke in verschillende volgorde geplaatst kunnen worden, leidend tot een melodie. Het geheel, of delen ervan, kunnen hard of zacht gespeeld worden. Er zijn dus vele variaties mogelijk. Een instrument is als één enkel gen. Een orkest is samengesteld uit vele instrumenten, georganiseerd in groepen. Voor de aanvang van een concert wordt er ingespeeld, de verschillende instrumenten brengen tonen in soms willekeurige volgorde tot gehoor. Dit lijkt een absolute chaos. Tijdens het officiële concert daarentegen is er sprake van harmonie. De instrumenten spelen in onderlinge afstemming, aangenaam voor het publiek om te horen. Na afloop zal er applaus zijn als waardering, waarna het orkest in de meeste gevallen een toegift geeft.

Het genoemde is betreffende veel aspecten te vergelijken met het functioneren van een enkele cel (Figuur 1).

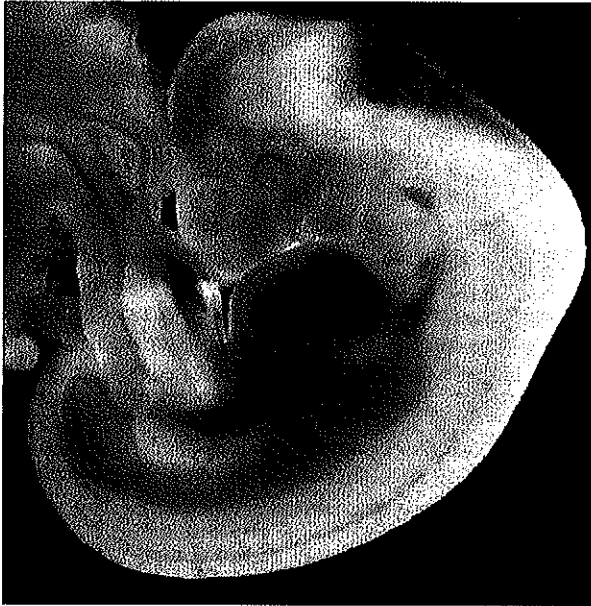


Figuur 1. Een instrument is als één enkel gen; verschillende tonen (exonen) kunnen voortgebracht worden, de volgorde van de exonen vormt het RNA. De definitieve volgorde, inclusief accenten, vormt de melodie (het eiwit). Alle melodieën tezamen leidt tot een harmonieus geheel (de uitvoering). De reactie van het publiek staat voor de signalen die de cel (het orkest) van haar omgeving krijgt.

Een instrument is dus een gen, dat verschillende tonen, exonen genoemd, kan voortbrengen. Het in een bepaalde volgorde plaatsen hiervan leidt tot een RNA, zoals bij het inspelen. Deze processen spelen zich af in de kern van de cel. De uiteindelijke definitieve volgorde met de juiste accenten vormen de melodie, het eiwit. Deze leiden tezamen met de andere eiwitten (de melodieën van de andere instrumenten), tot een harmonieus geheel, de uitvoering. In totaal kunnen ongeveer 500.000 eiwitten gevormd worden, dit op basis van de 25.000-30.000 genen. De waardering van het publiek staat voor de signalen die de cel op grond van haar eigen functioneren van de omgeving krijgt. Dit gebeurt 24 uur door voor bijna alle 100 biljoen cellen in ons lichaam, zonder dat u daar bij stilstaat. Een mooi voorbeeld hiervan is het volgende.

Geslachtelijke voortplanting: oorsprong en ontwikkeling van kiemcellen

Alle zoogdieren vertonen geslachtelijke voortplanting¹². Dit houdt in dat de start van nieuw leven het gevolg is van samsmelting van een mannelijke en vrouwelijke kiemcel. De voorlopers van deze kiemcellen zijn al aanwezig tijdens de vroege ontwikkeling van een baby in de buik van de moeder, en wel rond de 5de week^{13,14}. Dit is ongeveer het moment dat onder andere de wervelkolom en de hersenen zich ontwikkelen, als ook de aanleg van de handjes en voetjes (Figuur 2).



Figuur 2. Een ontwikkelende mens tijdens de 5de week in de baarmoeder.

Het hart pompt het bloed al rond, en het gezicht krijgt de eerste menselijke trekjes. De aanwezige kiemcellen worden oerkiemcellen genoemd, en verplaatsen zich van de plaats waar ze ontstaan naar het gebied waar de geslachtorganen gevormd worden. Deze worden eierstokken bij de vrouw en teel- of zaadballen bij de man genoemd, oftewel ovaria en testes. Tijdens deze reis van een aantal dagen vermeerderen deze oerkiemcellen zich, deling genoemd, en ze ondergaan veranderingen in uiterlijk. Ik wil u hier een film laten zien gemaakt door de onderzoeksgroep van Dr. Chris Wylie, ook aanwezig op het eerder genoemde congres. Hij heeft een muis gemaakt waarin deze

oerkiemcellen groen oplichten, waardoor hun gedrag onder de microscoop te volgen is¹⁵. Hier ziet u het gedrag van individuele cellen in de ontwikkelende muis. Deze technische ontwikkelingen zijn nieuw, en uitermate informatief. De kiemcellen zijn gekleurd op grond van een melodie van één enkel instrument, het gen OCT3/4. Hier zal ik later nog op terug komen.

Op het moment van geboorte zijn bij de man duizenden kiemcellen in de zaadbal aanwezig. De zaadballen hebben zich vanuit de buik naar de balzak verplaatst, en bevinden zich nu buiten het lichaam. De hierdoor verkregen lagere temperatuur is cruciaal voor het mogelijk maken van normale zaadcelvorming, spermatogenese genoemd. Als onderdeel van de verdere ontwikkeling van de kiemcellen, is het OCT3/4 gen niet meer actief: de kiemcellen bij de muis zijn niet meer groen. Tijdens puberteit inductie gaan de kiemcellen opnieuw delen, en zullen zich verder ontwikkelen, ze worden volwassen. Tijdens dit proces wordt een unieke combinatie van genetische informatie samengesteld. Deze ontwikkeling duurt ongeveer 70 dagen, en in totaal worden miljoenen cellen per dag in de zaadbal gemaakt¹⁶. Dit is de normale situatie, niets om u verontrust over te raken.

Bevruchting en geslachtsbepaling

Tijdens de bevruchting wordt de unieke combinatie van genetische informatie afkomstig van de eicel en de zaadcel samengevoegd. Het eerste bewijs hiervoor werd geleverd door Hertwig in 1875 door gebruikmaking van een microscoop ontwikkeld door Antonie van Leeuwenhoek uit Delft¹⁷. Op het moment van bevruchting wordt in principe ook bepaald of er uiteindelijk een jongen of een meisje geboren zal worden. Dit is afhankelijk van de aanwezigheid van de X en Y chromosomen. Normaal gesproken wordt in het geval van twee X chromosomen uiteindelijk een meisje geboren, en een jongetje in het geval van een X en een Y chromosoom¹⁸. Het blijkt dat hierbij verschillende problemen kunnen ontstaan, waar ik later nog op zal terugkomen¹⁹.

Kwaadaardige ontsparing van mannelijke kiemcellen:

OCT3/4 als vlag ter herkenning

De ontwikkeling van een oerkiemcel tot uiteindelijk een volwassen zaadcel bij de man kan op verschillende wijzen ontsporen. Het blijkt dat de uitrijping onder bepaalde situaties niet of gedeeltelijk plaats vindt. Dit kan bijvoorbeeld het geval zijn als de zaadbal niet in de balzak indaalt, maar in de buik blijft. Hierdoor ontstaat een verhoogde kans op het ontwikkelen van een kwaadaardig gezwel, oftewel een kanker uitgaande van de oerkiemcel²⁰. Deze vorm van kanker wordt kiemceltumor genoemd. In Nederland worden per jaar meer dan 500 nieuwe patiënten met deze kanker gediagnosticeerd, voornamelijk mannen in de leeftijd van 15 tot 45 jaar²¹. Het IKR (Integraal Kankercentrum Rotterdam) heeft begin januari 2004 een brief uitgestuurd

waarin vermeld staat dat de incidentie van deze tumoren in de periode van 1990 – 2000 met 40% gegroeid is²². De beschikbare therapeutische behandelingsmethoden, chirurgie, bestraling en chemotherapie, leiden tot genezen van meer dan 90% van de patiënten. Dit zelfs in het geval de kankercellen zich in het lichaam verspreid hebben, uitzaaiingen genoemd^{23,24}. Ondanks dit succes in de behandeling van deze vorm van kanker, zijn er verschillende redenen om verder onderzoek te doen. Dit betreft onder andere het vroeg kunnen aantonen van de kankercellen. Hierdoor kan de patiënt in een vroeg stadium behandeld worden, met minimale bijeffecten. Wij hebben aangetoond dat activiteit van het genoemde OCT3/4 gen te gebruiken is voor het aantonen van de allervroegste kankercellen in volwassenen mannen²⁵⁻²⁷. Dit is hetzelfde gen als Dr. Wylie gebruikt heeft voor het bestuderen van het gedrag van de oerkiemcellen in de muis. Op grond van deze methode zijn wij in staat geweest de diagnose kiemceltumor te stellen op een aantal tumoren die op geen andere wijze te classificeren waren²⁷. Hierdoor waren de patiënten optimaal te behandelen. Jeroen de Jong in mijn groep is actief in dit specifieke onderzoek. Het aantonen van de activiteit van het OCT3/4 gen voor het diagnosticeren van kiemceltumoren wordt momenteel wereldwijd toegepast, en deze bepaling is opgenomen als standaard volgens de Wereld Gezondheids Organisatie (WHO) voor de diagnostiek voor kiemceltumoren van de zaadbal²⁸.

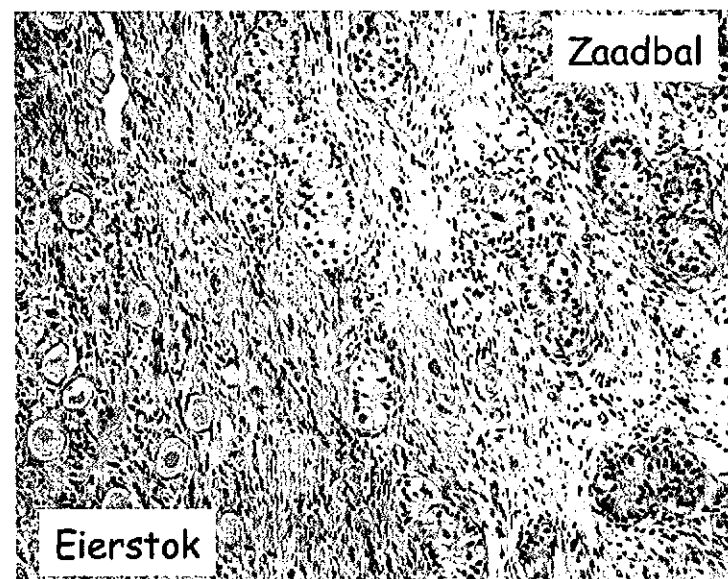
Bewustwording, voorlichting en selectieve analyse

De diagnose kiemceltumor in de zaadbal heeft grote gevolgen op zowel de patiënt als ook zijn omgeving, ondanks de eerder genoemde successen in behandeling. Dit is mede het gevolg van het feit dat de patiënten voornamelijk jonge mannen zijn, in de bloei van hun carrière en opbouw van gezin. Dit is mij duidelijk geworden mede door mijn interactie met de Stichting Kernzaak, de patiëntenbelangenvereniging in Nederland, een zeer waardevolle ervaring. Zelfonderzoek is van grote waarde voor het vroeg kunnen opsporen van deze vorm van kanker. In dit kader is kennis betreffende risicofactoren voor het ontwikkelen van deze vorm van kanker cruciaal. Deze zijn onder andere: het bestaan van meerdere patiënten binnen de familie, een niet-ingedaalde zaadbal, als ook onvruchtbaarheid²⁹. In de totale populatie van mannen in Nederland ontwikkelt ongeveer 6 op de 100.000 een kiemceltumor van de zaadbal. Dit betreft 1 op de 100 mannen met vruchtbaarheidsproblemen die hiervoor de kliniek bezoeken³⁰. Deze verhoogde kans is niet afdoende om bij iedere man een stukje weefsel te verwijderen voor het aantonen van aanwezigheid van ontspoorde oerkiemcellen. In samenwerking met de afdeling urologie van het Erasmus MC (Dr. Dohle, Dr. Weber en Professor Bangma) hebben wij aangetoond dat op grond van de aanwezigheid van microverkalkingen in beide zaadballen de kans op aanwezigheid van kwaadaardige cellen 1 op 5 wordt³¹. Op grond hiervan is het verwijderen van een stukje weefsel wel een reële optie, en wordt momenteel in de kliniek toegepast. Op dit moment ontwikkelen wij technieken waardoor het stellen van de diagnose mogelijk is op zaadvloeistof. Deze

ontwikkelingen worden uitgevoerd o.a. in samenwerking met Dr. Van Schaik van de afdeling Klinische Chemie van het Erasmus MC. Hierdoor is het chirurgisch verkrijgen van een stukje weefsel mogelijk in de toekomst niet meer nodig. Indien succesvol, kan deze test op grote aantallen mannen met een verhoogd risico op deze vorm van kanker toegepast worden.

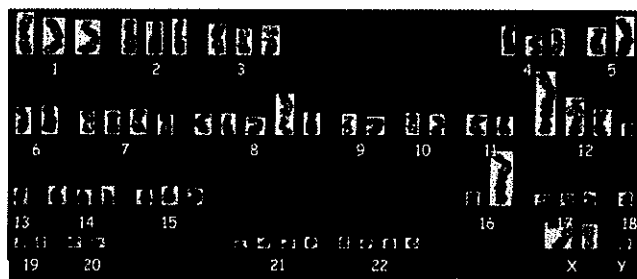
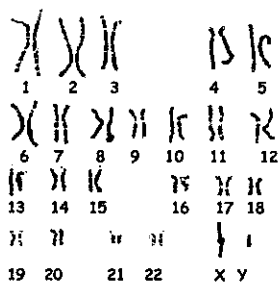
Man-vrouw ontwikkeling als risicofactor

Een andere risicofactor voor het ontwikkelen van deze vorm van kanker is het niet volledig ontwikkelen in de mannelijke richting. Zoals gezegd is bij zoogdieren de aanwezigheid van het Y chromosoom bepalend voor ontwikkeling van het mannelijke geslacht. Een voorwaarde is hiervoor wel dat het verantwoordelijke instrument op het Y chromosoom goed bespeeld wordt. Het blijkt dat uiteindelijk niet één, maar meerdere instrumenten, gelegen op verschillende chromosomen, hierbij van belang zijn³². Bij verstoring kunnen problemen ontstaan. Een voorbeeld hiervan is de vorming van zowel zaadbal- als eierstok weefsel in één persoon, zelf mogelijk binnen één geslachtsorgaan, dan ovo-testis genoemd (Figuur 3).



Figuur 3. Een voorbeeld van een zogenaamde ovo-testis bij de mens, waarin zowel eierstok- als zaadbalweefsel aanwezig is.

Deze afwijkende ontwikkeling geeft, naast mogelijke psychologische problemen, ook een verhoogde kans op het ontstaan van een kiemceltumor, wederom aan te tonen met de activiteit van het OCT3/4 gen. Mijn interesse op dit gebied is duidelijk gekoppeld aan mijn samenwerking met Dr. Wolffenbuttel, kinderuroloog van het Erasmus MC-Sophia Kinderziekenhuis. Haar vermogen om relevante klinische vragen te definiëren en haar standvastigheid is cruciaal voor deze lijn van onderzoek. Momenteel zijn meerdere klinici en wetenschappers hierbij betrokken, waarvan Prof. Drop van de afdeling Kinderendocrinologie, ook van het Erasmus MC-Sophia, zeker vermelding waard is. Door deze multidisciplinaire samenwerking is het mogelijk geweest patiënten te identificeren met een hoge of lage kans op het ontwikkelen van een kiemceltumor³³. In dit onderzoek vervult Martine Cools uit mijn groep zonder enige twijfel een voortrekkersrol. Op een recente vergadering in de Verenigde Staten werden onze resultaten met groot enthousiasme ontvangen, onder andere door vertegenwoordigers van patiënten-belangenverenigingen, die het voorkomen van overbehandeling hoog in hun vaandel hebben staan. Momenteel wordt deze kennis verder in de kliniek getest.



Kanker: ontspoorde chromosomen en genen

Zoals aangegeven is alle genetische informatie op de verschillende chromosomen gelegen, waarvan het Y chromosoom er één is. Wij mensen hebben normaal gesproken 46 chromosomen. In Figuur 4A ziet u de chromosomen zoals deze in mijn cellen voorkomen.

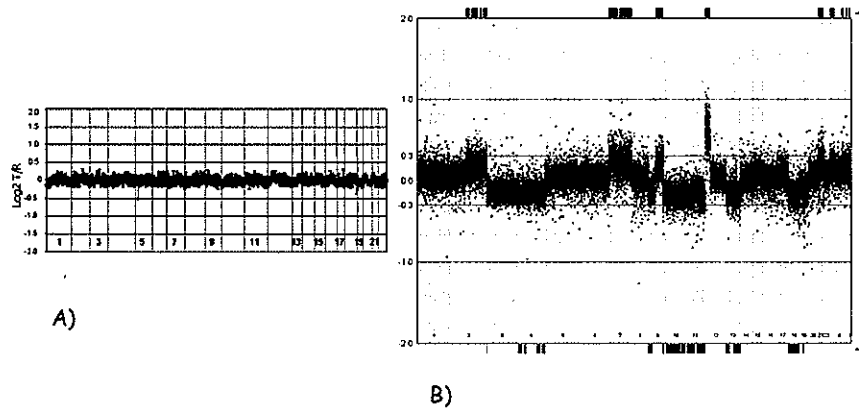
Hierop liggen de genoemde 25.000-30.000 genen die aanleiding kunnen geven tot RNA en eiwit, welke niet te zien zijn. De verschillende chromosomen zijn van elkaar te onderscheiden op grond van grootte en vorm, als ook door bepaalde kleuringen, bandering genoemd. In dit geval is dat gedaan door de sectie tumorcytogenetica van het Erasmus MC, onder leiding van Dr. Beverloo. Van elk chromosoom is één paar aanwezig, één van mijn vader en één van mijn moeder. Een enkel X en een enkel Y chromosoom, zoals verwacht. Alles perfect in harmonie. Dit kan uitermate informatief geïllustreerd worden door de techniek van spectral karyotyping, ook wel SKY genoemd^{34,35}. Deze methode is mogelijk gemaakt door technische ontwikkelingen in het kader van de golffoorlog. Eindelijk eens een positief effect van de steeds doorgaande vernietigingsdrang van de mens, al weegt dit niet natuurlijk niet op tegen het veroorzaakte leed. Deze techniek maakt het mogelijk de chromosomen verschillend te kleuren, zonder dat bandering nodig is voor het identificeren ervan. In kanker kan de samenstelling van de chromosomen uitermate verstoord zijn^{36,37}. Denkt u hierbij terug aan het orkest. In Figuur 4B ziet u er daar een voorbeeld van. Er zijn veel meer dan 46 chromosomen aanwezig, een fenomeen dat aneuploïdy genoemd wordt. Deze bevinding wordt in de meeste kankers gevonden, zo ook in kiemceltumoren. In mijn groep trachten Claudia Zanazzi en Remko Hermsmus te achterhalen wat hier de reden voor is. U ziet dat er chromosomen zijn die een totaal afwijkende opbouw hebben. Dit kan het gevolg zijn van verlies of extra aanwezigheid van bepaalde delen, maar ook uitwisseling van delen tussen verschillende chromosomen. De instrumenten zijn dus niet meer per groep binnen het orkest georganiseerd, de muzikanten zitten door elkaar, en bespelen soms de instrumenten van elkaar, vaak ongeïsoleerd. Deze veranderingen zullen zeker leiden tot een verstoorde uitvoering, waardoor het publiek het geheel minder of geheel niet meer waardeert, met alle gevolgen van dien.

Historisch (archief) onderzoek in pathologisch weefsel

Het is meestal niet mogelijk direct naar de chromosomen van kankercellen te kijken. Om toch informatie hieromtrent te verkrijgen, zijn andere technieken ontwikkeld. De zogenaamde Comparative Genomic Hybridization (CGH)³⁸, en de meer gedetailleerde versie ervan array-CGH³⁹, zijn hierbij van groot belang gebleken. Zonder op deze technieken in te gaan is het mogelijk te analyseren of alle instrumenten in de juiste aantallen aanwezig zijn of niet. Wat voor deze analyse beschikbaar moet zijn is DNA dat uit de kankercellen geïsoleerd is.

Figuur 4. Voorbeelden van een karyogram van A) een normale mannelijke cel, waarin 46 chromosomen aanwezig zijn, waaronder één X en één Y chromosoom, en B) een kankercel, waarin tal van afwijkingen te zien zijn, zowel wat aantal als wat structuur van de chromosomen betreft.

Hier ziet u het resultaat van een normale cel: alles is in balans (Figuur 5A), de punten zijn gelegen rond de nullijn.



Figuur 5. Voorbeelden van array CGH op DNA van A) een normale cel en B) een kankercel, waarvan de chromosomen in figuur 4B weergegeven zijn.

Imke Veltman en Amy Dons in mijn groep zijn actief in dit veld. In tegenstelling tot de gebalanceerde situatie in een normale cel, zijn er veel afwijkingen te zien in een kankercel (Figuur 5B). Dit is dezelfde kanker waarvan u ook de chromosomen gezien heeft. Een aantal instrumenten is in meerdere en andere in mindere aantallen aanwezig. Dit geeft een hint betreffende welke genen betrokken kunnen zijn bij het ontstaan van de kanker. Een afwijkend aantal hoeft op zich overigens nog geen probleem te zijn. Tien ingepakte klassieke gitaren zorgen niet voor een verstoring binnen een orkest. Voor een effect moet er een afwijkende melodie in tijd en mogelijk in plaats gespeeld worden. Met andere woorden, hiervoor moet het RNA bestudeerd worden. Het is momenteel mogelijk om dit voor alle 25.000-30.000 genen tegelijk uit te voeren, door zogenaamde expressie profilering⁴⁰. Deze analyses zijn mogelijk door samenwerking met de afdeling Bioinformatica van Prof. Van der Spek. De gecombineerde analyse maakt het mogelijk om tegelijkertijd naar het aantal en de activiteit van alle genen te kijken. Iets waar wij in het jaar 1990 nog niet eens van konden dromen, maar binnen 15 jaar realiteit gebleken is. Door deze benaderingen hebben wij een aantal interessante bevindingen gedaan, waarvan ik u één wil toelichten.

Van chromosoom via gen naar eiwit

Spermatocytair seminomen zijn kiemtumoren van de zaadbuis van de oudere man. Wij hebben met verschillende methoden aangetoond dat deze tumoren altijd extra kopieën van chromosoom 9 bevatten^{41, 42}. Daarom wordt verondersteld dat dit chromosoom minstens één gen bevat dat betrokken is bij het ontstaan van de tumor. In samenwerking met de groep van Dr. Schoenmakers en Prof. Geurts van Kessel van de afdeling Antropogenetica van de Radboud Universiteit te Nijmegen hebben wij door de aCGH methode aangetoond dat één van de tumoren een zogenaamde amplificatie bevat, waardoor een deel van chromosoom 9 nog vaker aanwezig is. Een dergelijke bevinding leidt tot enthousiasme bij een wetenschappelijk onderzoeker, want dit maakt het identificeren van het relevante gen makkelijker. Expressie analyse van alle genen op chromosoom 9 illustreert dat één gen specifiek actief is in de spermatocytair seminomen, en voornamelijk in de tumor met de amplificatie. Dit is het DMRT1 gen, dat ook op eiwit niveau aangetoond kan worden. Een bevinding als deze is zeer informatief, omdat het licht werpt op onder andere de cel waaruit deze tumor ontstaat. Een bevinding als deze zou op andere wijze moeilijk te verkrijgen zijn geweest.

Een vals gestemd instrument en de gevolgen daarvan

Niet alle afwijkingen zijn te zien zijn door het kijken naar de chromosomen, het aantal genen, of de activiteit ervan. Er zijn andere, meer subtiele afwijkingen mogelijk, waarvan het effect groot kan zijn. Dit is in verschillende studies aangetoond, zo ook in één van ons. Ongeveer 1 op de 20-50 patiënten met een kiemceltumor van de zaadbuis ontwikkelt ook een tumor aan de andere zijde. Met andere woorden, beide geslachtsorganen zijn aangetast. Naast de psychologische effecten van het verliezen van beide zaadballen, leidt dit ook tot volledige onvruchtbaarheid en levenslange afhankelijkheid van synthetische hormonen. Wij hebben gevonden dat een fout in één bepaald instrument van de 25.000-30.000 genen geassocieerd is met het ontwikkelen van een tweezijdige tumor⁴³. Dit gen is betrokken bij de normale verplaatsing van de oerkiemcellen naar de plaats waar de zaadbuis gevormd wordt. Deze verandering leidt tot het continue spelen van het instrument onafhankelijk van wat de muzikant doet. Zoals u begrijpt geen optimale situatie. Gert Jan van der Geijn en Martine Parren uit mijn groep testen of deze kennis te gebruiken is om te voorspellen of een patiënt een tweede kanker ontwikkelt, en een aangrijpingspunt voor behandeling geeft.

Modelsystemen en de mogelijke waarde

Op grond van verschillende bevindingen, waarvan een aantal genoemd is, wordt getracht een model voor kiemceltumoren van de zaadbuis te vinden of te ontwikkelen. Hiervoor worden verschillende benaderingen gebruikt, zoals het trachten te laten overleven van kankercellen in een kweekflesje, als ook het

veranderen van bepaalde genen in verschillende proefdieren. Hierdoor zijn gegevens te verkrijgen die anders nooit waargenomen zullen worden, zoals al beschreven bij de normale ontwikkeling van de muis. Het ontwikkelen van deze modellen komt het wetenschappelijk onderzoek en daardoor ook de patiënt ten goede. Een interessant spontaan in de natuur voorkomend voorbeeld zijn de tumoren die in de zaadbol van een hond kunnen ontstaan⁴. Op grond van een aantal karakteristieken, onder andere de aanwezigheid van activiteit van het eerder genoemde DMRT1 gen, is duidelijk geworden dat deze tumoren een model zijn voor spermatocytair seminoom. In dit kader is het zeer waardevol dat het genoom van de hond onlangs ook volledig in kaart gebracht is⁵. Momenteel wordt getracht geld voor vervolgonderzoek te verkrijgen. Zonder enige twijfel is hierbij de retorica van groot belang.

Van ongehoord naar gehoord ontspoord: het ultieme doel

Het relatief makkelijke aan het voorbeeld van het ontspoorde orkest is dat het probleem in principe te achterhalen is door goed te luisteren. Welk instrument is bijvoorbeeld vals, of van welke instrumenten zijn te weinig of te veel aanwezig. Met andere woorden dit is een voorbeeld van gehoord ontspoord. Dit kan opgelost worden, het meest efficiënt door iemand met een zogenaamd absoluut gehoor, iets dat voor weinig mensen weggelegd is. Zonder enige twijfel heeft dit vermogen met genetische aanleg, maar ook met verdere ontplooiing ervan, te maken. Het is duidelijk dat kanker ontstaat als gevolg van het ontsporen van een aantal genen, alhoewel ook andere mechanismen hierbij betrokken zijn. Het probleem is dat op het moment van diagnose de ontsporing meestal al jaren gaande is, waardoor het orkest op tal van onderdelen afwijkingen vertoont. Er zijn dus al veel instrumenten vals, verdwenen of in aantal toegenomen. Eén van de mogelijke doelen van een wetenschapper is het achterhalen van de genen die van belang zijn bij het ontstaan van de kanker. Met andere woorden een opdracht voor een zeer bedreven interim manager, het liefst met een absoluut gehoor voor het onhoorbare. Het uiteindelijke doel is dus de afwijkingen van ongehoord naar gehoord ontspoord te vertalen.

Wetenschappelijk onderzoek: een multidisciplinaire roeping

U begrijpt dat voor het succesvol kunnen uitvoeren van deze zoektocht veel creativiteit en doorzettingsvermogen nodig is, als ook ondersteuning van tal van personen en organisaties. Dit betreft natuurlijk de patiënten die aan het onderzoek meewerken, de betrokken artsen, als ook de personen die het werk in het laboratorium uitvoeren. De recente ontwikkelingen heeft een nieuwe generatie betrokkenen op de kaart gezet. Dit zijn die mensen die in staat zijn uit de grote hoeveelheid gegevens die momenteel gegenereerd wordt de relevante te destilleren. Deze zogenaamde bio-informatici en bio-statistici zijn onontbeerlijk voor het optimaal kunnen gebruiken

van deze ontwikkelingen. Op het eerder genoemde congres werd voorspeld dat als geen bio-informatici/bio-statistici betrokken zijn bij dit soort onderzoek, de concurrentie slag zeker verloren zal worden. Een wijs woord.

Succes: een goed team als basis en het Erasmus MC

De genoemde bevindingen zijn maar een kleine afspiegeling van de verkregen resultaten van ons onderzoek in Rotterdam. Dit is weerspiegeld in een groot aantal internationale publicaties, als ook uitnodigingen voor het presenteren ervan op internationale congressen. Dit is zonder enige twijfel de verdienste van een bijzonder sterk team: het LEPO team, in de wandelgangen ook wel Looijenga's Eigen Pathologie Onderneming genoemd. Het kunnen uitvoeren van onderzoek op dit niveau eist veel. Interessant is dat de mensen werkzaam in dit veld niet voldoen aan de algemene gedachte dat salaris het belangrijkste aspect van het werken is⁶, maar waarschijnlijk wel het meeste plezier aan hun werk beleven. Is het nu toeval dat dit onderzoek op het Erasmus MC uitgevoerd wordt? Onderscheidt het Erasmus MC zich op enige wijze van de andere academische centra in Nederland? Zonder twijfel zal in deze context het functioneren van de organisatie ten opzichte van de andere centra in Nederland genoemd worden. Inderdaad scoort het Erasmus MC op bepaalde onderdelen hoog, maar op andere onderdelen weer laag, of moet ik zeggen lager⁷. Misschien moet de verklaring meer in de naam gezocht worden: Erasmus. Wist u dat hij alleen zijn eerste 4 jaar in Rotterdam gewoond heeft? Een mooi voorbeeld van hoe significant een effect kan zijn, ondanks een korte blootstelling. In de loop van zijn leven heeft hij zichzelf verschillende namen gegeven, uiteindelijk Erasmus Desiderius Roterdarnus. Een interessant feit is dat zijn eigenlijke naam niet Erasmus is, maar Gerrit Gerritszoon. Een hernoeming tot Gerrit Gerritszoon Medisch Centrum lijkt mij overigens geen waardevolle overweging. Zijn meest geprezen karaktertrekken betreffen zijn grote werklust en doorzettingsvermogen. Hij bleef zijn eigen interesses volgen, ondanks ziekte en geldgebrek. Ook was hij gevoelig voor wat anderen van hem dachten (oftewel: hij was ijdel) en hij had, zoals het zo mooi heet: een hoge mate van gelijkhebbigheid. De tijd is te kort om in te gaan op waar het Erasmus MC, en met name haar medewerkers en medewerksters, het meest op Gerrit Gerritszoon lijkt. Opvallend is in mijn ogen in elk geval de overéénkomsten met de genoemde voorwaarden voor creativiteit. Mijns inziens is succes binnen het Erasmus MC, en misschien wel wereldwijd, geassocieerd met het hebben van karaktereigenschappen zoals ik van Erasmus beschreven heb. Het hiermee omgaan zodanig dat iedereen tevreden gesteld wordt, en blijft, is op zich al een uitdaging.

Kracht en verantwoordelijkheden van het Erasmus MC

Zoals veelvuldig gesteld is, heeft het Erasmus MC drie kerntaken: patiëntenzorg, onderwijs en onderzoek. In mijn ogen is de meest optimale configuratie dat dit

als één geheel gezien wordt, en niet als aparte onderdelen. Voor het bewerkstelligen van het optimale effect is het opstellen van gemeenschappelijke doelstellingen waardevol. Tevens moet gestimuleerd worden dat de medewerkers uit de verschillende disciplines met elkaar in contact komen, en elkaars taal gaan spreken. De waarde hiervan wordt versterkt door het feit dat het Erasmus MC geen faculteit biologie heeft, door velen gezien als een gemis. In mijn ogen kan dit juist ook de kracht van het Erasmus MC worden, maar vereist (wederom) een aanpassing in zowel het denken en functioneren van wetenschappers én artsen. Het te behalen voordeel ligt in de unieke gemeenschappelijke aanwezige kennis, in mijn ogen een perfecte basis voor het ontwikkelen van translationeel onderzoek. Met andere woorden, toegepast wetenschappelijk onderzoek: het proberen te vertalen van onderzoeksresultaten uit het laboratorium naar toepassingen in de kliniek. Hiervoor is het nodig dat wetenschappers officiële contactmomenten met studenten krijgen tijdens hun opleiding tot arts. Natuurlijk met een hiervoor passende onderwijsvergoeding. Dit zal leiden tot het ontwikkelen van een nieuwe generatie enthousiaste artsen in verschillende disciplines, met kennis van goed wetenschappelijk onderzoek. In dit kader zijn de recente bevindingen van het OIG betreffende het uiteindelijke specialisme van de basisarts op grond van ervaringen tijdens de studie interessant⁴. Op grond hiervan werd geconcludeerd dat het aanbod van onderwijs mogelijk heroverwogen zou moeten worden. Naar mijn stellige overtuiging zou de pathologie hier zeker een duidelijke plaats in moeten hebben. De kennis af te leiden van nauwkeurige bestudering van het afwijkende ten opzichte van het normale, met name in combinatie met de huidige technologie geeft onbegrensde mogelijkheden. Momenteel worden deze in mijn ogen niet optimaal binnen het Erasmus MC benut. Het realiseren van deze opzet is enkel mogelijk indien alle betrokkenen hiervan overtuigd zijn, dit uitstralen, en er constructief aan bijdragen. Het halen van dit doel is niet alleen afhankelijk van het opstropen van de mouwen, maar ook het in elkaar slaan van de handen. Het is niet voor niets dat het Erasmus MC "Samenwerken" naast "Initiatief" en "Resultaatgerichtheid" als competentie voor alle medewerkers gekozen heeft. Het Josephine Nefkens Instituut, onderdeel van het Erasmus MC, waar wij in werken, heeft naar mijn mening alle ingrediënten om dit zowel nationaal als internationaal een succes te laten worden.

Een optimale organisatie heeft oog voor detail, maar is in principe niet persoons- maar procesgericht. Bij goed gedefinieerde doelstellingen zijn gedragsregels ten aanzien van communicatie en wetenschappelijke integriteit, maar ook langdurige vergaderingen over bijvoorbeeld kwaliteit maar in zeer beperkte mate nodig. Wederom is begrip voor en kennis over het feit dat iedereen verantwoordelijkheid heeft en cruciaal is voor één of meerdere onderdelen in het proces van belang voor het succesvol zijn van het geheel. De ketting is inderdaad zo sterk als de zwakste schakel. Het opstellen van contracten waarin deze verantwoordelijkheden vermeld staan is meer dan een overweging waard. Hierin moeten in de tijd aanpassingen gemaakt kunnen worden, omdat wij onze ogen niet kunnen sluiten voor de ontwikkelingen in

het veld. Het onlangs geponeerde klantenmodel binnen het Erasmus MC is hier zeker op van toepassing, waarbij "efficiëntie" in mijn ogen het toverwoord is. Dit wordt goed geïllustreerd door het succes van de Mediamarkt. Hierbij is "One Stop Shop" het devies. Dit is het hebben van verschillende hoog kwalitatieve artikelen onder één dak⁵. De klant moet de meest optimale zorg in de kortst mogelijke tijd verkrijgen, waarbij goede informatieverstrekking van groot belang is.

De wetenschapper

Het moge u duidelijk geworden zijn dat een succesvolle wetenschapper kennis moet hebben van veel verschillende markten, zowel inhoudelijk, als ook van communicatie, marketing en sales. Denkt u hierbij nogmaals terug aan de retorica. Het geheel begint met het kunnen definiëren van een goede en relevante vraag, welke mogelijk in de loop van de tijd aangepast moet worden. De verkregen resultaten moeten uiteindelijk tot een wetenschappelijk artikel samengevoegd worden. Hierbij is het van belang dat iedereen de waardering krijgt die hij/zij verdient. Dit strookt absoluut niet met de gehanteerde 10% krediet voor de laatste auteur van een wetenschappelijk artikel binnen het huidige prestatiefinancieringsmodel. Voor het succesvol zijn van een wetenschapper is het in de etalage plaatsen van de verkregen resultaten van groot belang. Hiervoor zijn wetenschappelijke congressen het beste forum, en buitenlandse reizen dus vereist. Het gehanteerde declaratiemodel voor gemaakte kosten werkt bureaucratieverhogend, en strookt niet met de doelstelling van Beter Besturen. Op grond hiervan is een herorganisatie van dit systeem zeker geen luxe. In dit kader is het bestaan van de flexwet tevens een groot probleem. Ondanks dat van de medewerkers op projectbasis veel gevraagd wordt, is een continuering van een wetenschappelijke carrière binnen één instituut, laat staan gerelateerd aan één onderzoekslijn, haast een unicum. Het is onterecht dat afhankelijk van de cashflow de ene afdeling het risico wel kan lopen iemand een vaste baan aan te bieden en een andere niet. Ik pleit ervoor een krachtig offensief te starten, waarbij een eigen structuur in de vorm van een aangepaste CAO tot stand gebracht wordt. Hierdoor kunnen wij onze concurrentie positie ten opzichte van andere onderzoeksinstituten verbeteren. Hierbij hoort tevens het opstellen van duidelijk richtlijnen voor het verwachte functioneren van de medewerker, met de daarbij passende salariëring, mogelijk in de vorm van prestatiefinanciering, als ook de mogelijkheid van consequenties bij het achterwege blijven daarvan. Een initiatief dat onlangs een voorzichtige start gekregen heeft. De gebruikte analogie van het functioneren van een orkest en een cel van ons lichaam blijkt recent ook toepast te zijn betreffende de carrière mogelijkheden van een wetenschappelijk onderzoeker⁶. Hierbij werd de wetenschapper vergeleken met een conservatoriumstudent. Voor het hebben van succes, voor maar weinigen weggelegd, werd aangeraden "Wees eigenwijs, creëer je eigen mogelijkheden". Dit sterkt de genoemde randvoorwaarden voor het selecteren en opleiden van goede wetenschappers.

Dank, dank, dank.

Per definitie is een dankwoord onvolledig. Daarom alvast de opmerking dat ik iedereen waardeer en hierbij bedank die op zijn of haar wijze ondersteuning geleverd heeft aan het uiteindelijke resultaat. Dit betreffen natuurlijk de al genoemde personen tijdens mijn presentatie, de verschillende stagiaires, studenten, AIOs, en postdocs. Tevens mijn, ik kan wel zeggen, vaste team van Ad Gillis, Ruud van Gurp en Hans Stoop. Ondanks dat dit zonder enige twijfel unieke drietal bij verschillende projecten betrokken is, zijn zij nog niet specifiek genoemd. Dat komt nu. Jullie zijn altijd bereid energie te steken in projecten waarvan ik denk dat ze interessant zijn. Ik kan wel zeggen dat die aanpak succesvol geweest is. Over gelijkhebbigheid gesproken. Hartelijk dank hiervoor, jullie zijn van grote klasse. Jullie verantwoordelijkheidsgevoel en kennis van zaken staat buiten kijf. Met veel plezier werk ik dag in dag uit met jullie samen en ik hoop dat nog lang voort te zetten. Jullie inzet voor het opzetten en verder uitbouwen van onze wereldwijd vermaarde weefselbank is van ongekennde waarde voor ons dagelijks werk. Alhoewel soms onbegrepen, is het de basis voor ons succes.

Ook wil ik de organisaties die het onderzoek in de loop van de jaren ondersteund hebben bedanken, zoals KWF kankerbestrijding, ESPE, ESMO, Revolving Fund, Translational Research Erasmus MC, SUWO, EORTC, VanderEs en de Mildred Scheel Stiftung.

Wolter, jij hebt mij tijdens jouw inaugurele rede het schaap met de 5 poten genoemd. Eerlijk gezegd weet ik niet precies hoe ik jou moet omschrijven. Wij zijn in 1989 met elkaar in contact gekomen, en hebben eigenlijk direct samen verder aan dit onderzoek gewerkt. Wij zijn allebei sinds die tijd ook wel enigszins veranderd, geloof ik. Je kennis, energie, en enthousiasme is onbeperkt, gewoon onuitputtelijk. Misschien kan ik je het beste omschrijven als een spin die in korte tijd in staat is om zijn eigen, zeer efficiënte web te maken. Met groot plezier werk ik met je samen, en ik hoop inderdaad dat wij de komende jaren tezamen nog grensverleggend werk zullen gaan verrichten. Vandaag is precies 25 jaar geleden dat jij ingeschreven werd als arts. Dat is vast geen toeval. Wij zijn beiden op verschillende momenten in onze loopbaan geconfronteerd met de intentie om onze gemeenschappelijke activiteiten als afzonderlijk te zien en ook als zodanig te waarderen. In een biologische context lijkt dit terug te vallen op de gedachte van de waarde van de inbreng van de man en de vrouw bij de voortplanting. Een bewezen foute benadering, en behoeft daarom ook geen verdere uitleg.

Vrienden en bekenden. Zonder in details te treden is het duidelijk dat ik velen van jullie te kort gedaan heb. Te vaak heb ik het af laten weten bij feesten en andere activiteiten. Ik zal mijn leven beteren, herinner mij daaraan.

Het staat buiten kijf dat het reilen en zeilen van ons gezin tijdens de dagen dat Marijke en ik aan het werk zijn voornamelijk afhankelijk is van Jantien, onze oppas. Jantien, het is goed het nog eens hardop te zeggen: "Je bent van onschatbare waarde". Bedankt voor je flexibiliteit en bereidheid om soms (extra) vroeg te komen en lang te blijven. Zonder jou zou ons kaartenhuis, ondanks de verbouwing met heipalen van 35 meter lengte, al lang niet meer bestaan. Jouw enthousiasme en liefde voor onze

kinderen zijn van grote klasse.

Henk en Riet. Jullie ondersteuning is perfect. De bereidheid in te springen daar waar nodig wordt zeer gewaardeerd. Het niet meer strijken van mijn overhemden door Riet is jammer, maar heeft geen significant afbreuk aan onze relatie gedaan. Beste Henk, ik hoop nog vaak samen naar de wijnproefavond te gaan, en dat het gras nog vaak voor mij gemaaid wordt. Mark, zonder dat je veel zegt, is jouw hulp bij tal van activiteiten in en rond ons huis onmisbaar. Ga zo door.

Nu genetisch dichter bij huis. Mijn vader en moeder, Gerdi en Wieger. Ondanks mijn eigenwijzigheid en soms ontembare neiging tot discussiëren, hebben jullie mij altijd gesteund. Zonder jullie zou ik hier niet gestaan hebben, en niet enkel als gevolg van het biologische gegeven. Laten we nog lang samen genieten; op wat voor wijze dan ook. Déanne, Anne en Joke, ons contact is soms beperkt tot met medium uitgevonden door Bell. Gelukkig hebben we het jaarlijkse weekentje weg onlangs in ere hersteld. Hopelijk is de toekomst ons goed gezind.

Nu mijn thuisfront. Soms lijkt het inderdaad wel een front. Dat heeft vast met genetica te maken. Zonder enige twijfel zijn jullie stuk voor stuk uniek. In volgorde van leeftijd, Maarten, Anna en Emma, elk bezig met één van hun favoriete activiteiten. Ik geniet van jullie. Eis jullie aandacht op, jullie verdienen het. Het is inderdaad interessant ook mijzelf in jullie te herkennen, hoe confronterend dan ook. Ik hoop, mede daarom, dat jullie jezelf blijven, in harmonie en als een evenwichtig en creatief persoon opgroeien, zonder verlies van plezier en gevoel voor humor. Wij zullen ons best doen daarvoor. Dit brengt mij dan uiteindelijk tot het wij.

Marijke, zoals mijn overleden oma al zei over mij, en vaak (misschien te vaak?) door jou aangehaald "Het is geen makkelijke, maar je hebt er een goede aan". Ik wil geen uitspraak doen of ze gelijk had of niet, maar ze had het ook over jou gezegd kunnen hebben, maar dan net iets anders. Inderdaad, je bent geweldig goed voor mij, en dat is (soms) niet makkelijk. Jij moet regelmatig alles uit de kast halen, en jezelf letterlijk in alle bochten wringen om het geheel te organiseren tijdens de perioden dat ik weer eens naar een congres ben of een artikel of project schrijf. Gelukkig kan jij mij als het echt nodig is ook corrigeren. Elke activiteit die wij samen ondernemen, al is het maar iets kleins, is een groot plezier, en de tijd lijkt dan nog sneller te gaan. Mijn diepste dank voor je ondersteuning en ik hoop dat wij samen oud mogen worden, en later op de veranda van ons oude verbouwde huis, ondanks de complexiteit van alle dingen, mogen genieten, van een goed stuk muziek en de ondergaande zon.

Ik heb gezegd

Referenties

- ¹ TNS Nipo, KPN: Voor de buis in Nederland. <http://www.voordebuisinnederland.nl/> 2005
- ² Dijksterhuis A, Meurs T: Where creativity resides: The generative power of unconscious thought. *Conscious Cogn* 2005, Juli: epub ahead of print
- ³ European Values Survey. 2005
- ⁴ Turkenburg M: Grenzen aan de maatschappelijke opdracht van de school. Een verkenning. isbn 9037702139 2005, Sociaal en Cultureel Planbureau
- ⁵ Dellavalle RP, Hester EJ, Heilig LF, Drake AL, Kuntzman JW, Graber M, Schilling LM: Going, Going, Gone: Lost Internet References. *Science* 2003, 302:787 - 788
- ⁶ Johannsen W: Elemente der exakten Erblchkeitslehre. Gustav Fischer, Gustav Fischer, Jena 1909
- ⁷ Mendel G: Versuche über Pflanzen-Hybriden. Verhandlungen es naturforschenden Vereines in Brünn 4 1866
- ⁸ Morgan TH, Sturtevant, Bridges, Muller: The Mechanism of Mendelian Heredity. New York: Holt Rinehart & Winston. Reprinted Johnson Reprint Corporation with an Introduction by Garland E Allen, 1978 1915
- ⁹ Watson JD, Crick FH: The structure of DNA. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol* 1953, 18:123-131
- ¹⁰ Deloukas P, Schuler GD, Gyapay G, Beasley EM, Soderlund C, Rodriguez-Tome P, Hui L, Matisse TC, McKusick KB, Beckmann JS, Bentolila S, Bihoreau M, Birren BB, Browne J, Butler A, Castle AB, Chianilikulchai N, Clee C, Day PJ, Dehejia A, Dibling T, Drouot N, Duprat S, Fizames C, Bentley DR, et al.: A physical map of 30,000 human genes. *Science* 1998, 282:744-746
- ¹¹ Mattick JS: The functional genomics of noncoding RNA. *Science* 2005, 309:1527-1528
- ¹² Vilain E, McCabe ER: Mammalian sex determination: from gonads to brain. *Mol Genet Metab* 1998, 65:74-84
- ¹³ Eddy EM, Clark JM, Gong D, Fenderson BA: Origin and migration of primordial germ cells in mammals. *Gamete Res* 1981, 4:333-362
- ¹⁴ Wylie CC: The biology of primordial germ cells. *Eur Urol* 1993, 23:62-67
- ¹⁵ Anderson R, Copeland TK, Scholer H, Hearnson J, Wylie C: The onset of germ cell migration in the mouse embryo. *Mech Dev* 2000, 91:61-68
- ¹⁶ Grootegoed JA, Siep M, Baarends WM: Molecular and cellular mechanisms in spermatogenesis. *Baillieres Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2000, 14:331-343
- ¹⁷ Hertwig O: Beitrage zur Kenntniss der bildung, befruchtung und theilung des thierischen eies. *Morph Jb* 1:347-432 1876
- ¹⁸ Ramkisson, Goodfellow P: Early steps in mammalian sex determination. *Curr Opin Genet Developm* 1996, 6:316-321
- ¹⁹ Grumbach MM, Hughes IA, Conte FA: Disorders of sex differentiation. *Williams textbook of endocrinology*. Edited by Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KM. Philadelphia, W.B. Saunders, 2003, pp 842-1002
- ²⁰ Oosterhuis J, Looijenga L: Testicular germ-cell tumours in a broader perspective. *Nat Rev Cancer* 2005, 5:210-222
- ²¹ Coebergh JWW, Van der Heijden LH, Janssen-Heijnen MLG: Cancer of the testis. *Cancer Incidence and survival in the Southeast of the Netherlands*. 1955-1994. Edited by Coebergh JWW, Van der Heijden LH, Janssen-Heijnen MLG. Eindhoven, IKZ, 1995, pp 70-71
- ²² Rotterdam IK: Steeds meer jonge mannen krijgen zaadbalkanker. Januari 12 2004
- ²³ Mayer F, Honecker F, Looijenga LHJ, Bokemeyer C: Towards understanding the biological basis of the response to cisplatin-based chemotherapy in germ cell tumors. *Ann Oncol* 2003, 9:825-832
- ²⁴ Masters JR, Koberle B: Curing metastatic cancer: lessons from testicular germ-cell tumours. *Nat Rev Cancer* 2003, 3:517-525
- ²⁵ Palumbo C, Van Roozendaal K, Gillis AJM, Van Gurp RJHLM, De Munnik H, Oosterhuis JW, Van Zoelen EJJ, Looijenga LHJ: Expression of the PDGF alpha-receptor 1.5 kb transcript, OCT-4 and c-KIT in human normal and malignant tissues. Implications for early diagnosis of testicular germ cell tumors and understanding regulatory mechanisms. *J Pathol* 2002, 196:467-477
- ²⁶ Looijenga LHJ, Stoop H, De Leeuw PIC, De Gouveia Brazao CA, Gillis AJM, Van Roozendaal KEP, Van Zoelen EJJ, Weber RFA, Wolffenbuttel KP, Van Dekken H, Honecker F, Bokemeyer C, Perlman EJ, Schneider DT, Kononen J, Sauter G, Oosterhuis JW: POU5F1 (OCT3/4) identifies cells with pluripotent potential in human germ cell tumors. *Cancer Res* 2003, 63:2244-2250
- ²⁷ De Jong J, Stoop J, Dohle GR, Bangma CH, Kliffen M, Van Esser JW, Van den Bent M, Kros JM, Oosterhuis JW, Looijenga LHJ: Diagnostic value of OCT3/4 for pre-invasive and invasive testicular germ cell tumors. *J Pathol* 2005, 206:242-249
- ²⁸ Woodward PJ, Heidenreich A, Looijenga LHJ, et al.: Testicular germ cell tumors. *World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of the Urinary System and Male Genital Organs*. Edited by Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhann IA. Lyon, IARC Press, 2004, pp 217-278
- ²⁹ Rorth M, Rajpert-de Meys E, Skakkebaek NE, et al.: Carcinoma in situ of the testis. *Scan J Urol* 2000, 205:166-186
- ³⁰ Giwercman A, Skakkebaek NE: Carcinoma in situ of the testis: Biology, screening and management. *Eur Urol* 1993, 23:19-21
- ³¹ De Gouveia Brazao CA, Pierik FH, Oosterhuis JW, Dohle GR, Looijenga LHJ, Weber RFA: Bilateral testicular microlithiasis predicts development of malignant testicular germ cell tumours in subfertile men. *J Urol* 2004, 171:158-160
- ³² Brennan J, Capel B: One tissue, two fates: molecular genetic events that underlie testis versus ovary development. *Nat Rev Genet* 2004, 5:509-521
- ³³ Cools M, Van Aerde K, Kersemaekers AM, Boter M, Drop SLS, Wolffenbuttel KP, Oosterhuis JW, Looijenga LHJ: From gonadal maturation delay towards carcinoma in situ of the testes in patients with undervirilization syndromes. *J Clin Endocr Metabol* 2005, 90:5295-5303
- ³⁴ Schrock E, Du Manoir S, Veldman T, Schoell B, Weinberg J, Ferguson-Smith MA, Ning Y, Ledbetter DH, Bar-Am I, Soenksen D, Garini Y, Ried T: Multicolor spectral karyotyping of human chromosomes. *Science* 1996, 273:494-497
- ³⁵ Speicher MR, Carter NP: The new cytogenetics: blurring the boundaries with molecular biology. *Nat Rev Genet* 2005, 6:782-792
- ³⁶ Mitelman F: Catalog of chromosome aberrations in cancer. New York, Wiley-Liss Inc, 1991
- ³⁷ Mitelman F: Recurrent chromosome aberrations in cancer. *Mutat Res* 2000, 462:247-253.
- ³⁸ Kallioniemi A, Kallioniemi OP, Sudar D, Rutovitz D, Gray JW, Pinkel D: Comparative genomic hybridization for molecular cytogenetic analysis of solid tumors. *Science* 1992, 258:818-820

- ³⁹ Pinkel D, Seagraves R, SDudar D, Clark S, Poole I, Kowbel D, Collins C, Kuo W-L, Chen Y, Dairkee SH, Ljung B-M, Gray JW, Albertson DG: High resolution analysis of DNA copy number variation using comparative genomic hybridization to microarrays. *Nat Genet* 1998, 20:207-211
- ⁴⁰ Gray JW, Collins C: Genome changes and gene expression in human solid tumors. *Carcinogenesis* 2000, 21:443-452
- ⁴¹ Rosenberg C, Mostert MC, Bakker Schut T, Van de Pol M, Van Echten-Arends J, De Jong B, Raap T, Tanke H, Oosterhuis JW, Looijenga LHJ: Chromosomal constitution of human spermatocytic seminomas: comparative genomic hybridization supported by conventional and interphase cytogenetics. *Genes Chromosom & Cancer* 1998, 23:286-291
- ⁴² Looijenga LHJ, Hersmus R, Gillis A, Stoop J, Van Gurp RJLM, Veltman J, Beverloo B, Van Drunen E, Geurts van Kessel A, Reijo Pera R, Schneider DT, Summersgill B, Shipley J, McIntyre A, Van der Spek P, Schoenmakers E, Oosterhuis JW: Genomic and expression profiling of human spermatocytic seminomas; primary spermatocyte as tumorigenic precursor and DMRT1 as candidate chromosome 9-gene. *Cancer Res* 2006, 66:290-302
- ⁴³ Looijenga LHJ, De Leeuw PJ, Van Oorschot M, Van Gurp RJLM, Stoop H, Gillis AJM, De Gouveia Brazao CA, Weber A, Kirkels WJ, van Dijk T, Von Lindern M, Valk P, Lajos G, Olah E, Nesland JM, Fossa SD, Oosterhuis JW: Stem cell factor receptor (c-KIT) codon 816 mutations predict development of bilateral testicular germ cell tumors. *Cancer Res* 2003, 63:7674-7678
- ⁴⁴ Looijenga LHJ, Olie RA, Van der Gaag I, van Sluijs FJ, Matoska J, Ploem-Zaaijer J, Kneple C, Oosterhuis JW: Seminomas of the canine testis; counterpart of spermatocytic seminoma of men? *Lab Invest* 1994, 71:490-496
- ⁴⁵ Lindblad-Toh K, Wade CM, et al.: Genome sequence, comparative analysis and haplotype structure of the domestic dog. *Nature* 2005, 438: 803-819
- ⁴⁶ MUCONSULT: Onderzoek Werken = Plezier? (opdracht van FNV) 2003
- ⁴⁷ Vullings G: De Beste Universiteiten. Elsevier Thema 2005, October:64-77
- ⁴⁸ Van den Boogerd S: Onderzoek van Onderwijs: De invloed van het kerncurriculum op het gewenst beroep na het artsexamen (GBA). Nieuwsbrief Opleidingsinstituut Geneeskunde 2005, September:5-6
- ⁴⁹ Gordts E: Het succes van de Media Markt. Elsevier 2005, November 12:60-61
- ⁵⁰ Paulusma M: 5de Postdoc-retraite, Egmond aan Zee, 2005. Mediator 2005, December:15