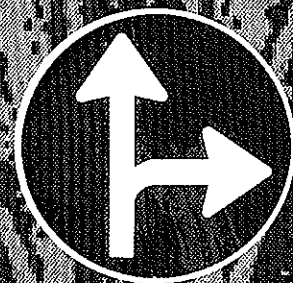


van het *rechte pad*



*I.P. Tomw*

1999  
rede  
032



019600 0017 1375

## VAN HET RECHTE PAD

*Rede uitgesproken bij de aanvaarding van het ambt van  
bijzonder hoogleraar in de Pathofysiologie van de Bloedcelvorming vanwege de  
Vereniging Trustfonds aan de Erasmus Universiteit Rotterdam op 5 november 1999*

Ivo Paul Touw

*Meneer de Rector, zeer geachte toehoorders,*

Bij de politie van Los Alamos, New Mexico bestond al enige tijd een lichte ongerustheid over de man die nu al een aantal nachten door de stad ronddoolde. De rode gloed van zijn sigaret was steeds goed waarneembaar in de donkere achterafstraatjes en stegen. Uren lang liep hij in een straf tempo verder, ogenschijnlijk op weg naar nergens. Het was niet alleen bij de politie dat men die zich afvroeg wat dit te betekenen had. Ook de medewerkers van de afdeling theoretische wetenschap van het Nationaal Laboratorium, die wel gewend waren aan excentriekelingen, begrepen maar weinig van hun nieuwe collega. Die was bezig met een experiment. Een experiment waarin een dag geen 24 uur, maar 26 uur duurt. Zo zouden zijn werkzaamheden minder worden beperkt door het 24 uur keurslijf. Bovendien zou hij meer tijd hebben voor de nachtelijke zwerftochten door de stad waarop hij kon nadenken over complexe processen, zoals het optreden van turbulentie in gassen en vloeistoffen. Het gevolg van dit alles was dat het levensritme van de man ten opzichte van zijn omgeving stukje bij beetje uit fase ging lopen, waardoor hij uiteindelijk helemaal van slag af raakte. Deze anekdote, opgetekend door James Gleick in zijn boek "Chaos", heeft betrekking op de wiskundige Mitchell Feigenbaum en toont op een originele manier aan hoe een relatief geringe verandering op de langere duur grote gevolgen kan hebben. Een gegeven waarop ik later in mijn rede terug zal komen. Overigens wist niemand, op dat moment in 1974, dat de man bezig was de grondslag te leggen voor het universaliteitprincipe van complexe niet-lineaire systemen, dat ons denken over fysische, chemische en biologische processen ingrijpend heeft veranderd.

*Bloedcelvorming: fysiologie en pathofysiologie*

De bijzondere leerstoel "Pathofysiologie van de bloedcelvorming" is ingesteld ter bevordering van het onderwijs en onderzoek inzake moleculaire en cellulaire mechanismen van bloedziekten. Met zo'n leeropdracht heb je wel wat uit te leggen. Ik zal u daarom allereerst schetsen hoe het proces van de bloedcelvorming normaal in zijn werk gaat.

Bloedcellen voeren in ons lichaam onmisbare taken uit. De rode cellen zorgen voor de toevoer van zuurstof aan onze spieren en organen, de plaatjes hebben een belangrijke taak bij de

bloedstolling en de witte bloedcellen zorgen voor de afweer tegen virussen, bacteriën en schimmels. Bloedcellen hebben maar een beperkte levensduur. Ze kunnen slechts enkele dagen tot weken hun functie uitoefenen en gaan daarna verloren. Bloedcellen moeten dus gedurende ons hele leven worden aangemaakt. Iedere dag ongeveer 500 miljard nieuwe cellen.

De bloedcelafabriek is gelegen in onze botten, in het beenmerg. Hier bevinden zich de stamcellen, waaruit al onze bloedcellen ontstaan. Bloedcelvorming wordt nauwkeurig gecontroleerd door groeifactoren. Deze stimuleren de vermenigvuldiging en uitrijping van de beenmergcellen. En er zijn andere factoren die dit kunnen afremmen. Ook zijn er factoren die de celdood van de bloedcellen actief stimuleren. Dit complex van stimulerende en remmende factoren zorgt er voor dat onder normale omstandigheden altijd de juiste hoeveelheden bloedcellen voor handen zijn, niet te veel, niet te weinig. Wanneer daartoe aanleiding is, bijvoorbeeld tijdens een infectie of bij een tekort aan rode cellen tengevolge van een bloeding, reageert het lichaam door extra productie van groeifactoren, waardoor snel het gewenste bloedceltype in verhoogde mate kan worden aangeleverd. Het meest bekende voorbeeld hiervan is het erythropoëtine of EPO. Bij een ernstig gebrek aan rode cellen krijgen de nieren het teken meer EPO te gaan maken, waardoor de rode bloedcel aanmaak wordt gestimuleerd.

Hoe kunnen de groeifactoren hun nauwkeurige werking op de cel uitoefenen? Dit gebeurt door middel van ontvangeriwitten, receptoren genaamd, die op het oppervlak van de bloedvormende cellen aanwezig zijn. De receptor heeft aan de buitenkant een specifieke herkenningsplaats voor een bepaalde groeifactor. Nadat de groeifactor gebonden is geeft het gedeelte van de receptor dat de cel insteekt aan de cel diverse opdrachten af. De opdracht om te gaan delen, om uit te rijpen, en tenslotte het teken om aan de slag te gaan. De fysiologische processen die hieraan ten grondslag liggen zijn complex, maar uiterst betrouwbaar en krachtig. Zo zal een kankerpatiënt die tengevolge van chemotherapie een sterk verlaagd aantal bloedcellen heeft meestal enkele weken na beëindiging van de behandeling alweer normale bloedwaarden hebben. En zo zal het bloedbeeld van een gezond individu, die een grote hoeveelheid beenmerg afstaat ten behoeve van een beenmergtransplantatie, nauwelijks van slag

af raken. Na een paar dagen is de beenmergreserve al weer helemaal op peil. Toch, we weten het allemaal, zijn er momenten waarop het fout kan gaan. Fysiologie wordt pathofysiologie. De eens zo efficiënte bloedfabriek weigert nog langer bepaalde producten af te leveren of gaat zelfs geheel plat. En soms, door een fatale combinatie van verkeerde beslissingen van het management, komen er vrijwel alleen nog maar nutteloze producten uit de fabriek. Cellen die hun functie niet uitoefenen en die zich overal in het lichaam ophopen. Cellen die van het rechte pad af zijn en daarbij ook nog eens de aanmaak en functie van de normale bloedcellen belemmeren. Een van de meest levensbedreigende aandoeningen, bloedcelkanker of leukemie, is dan een feit.

Het onderzoek in het kader van de leeropdracht richt zich voor een belangrijk deel op de mechanismen die ten grondslag liggen aan het ontstaan van leukemie, in het bijzonder de acute myeloïde leukemie, of kortweg AML. AML is de meest agressieve vorm van leukemie bij volwassenen. Ik heb mij voorgenomen om vanmiddag met u een zwerftocht te gaan maken langs dit onderzoek en u te schetsen voor welke uitdagingen we ons geplaatst zien. Uiteraard zullen we daarbij ook een blik werpen op huidige en toekomstige behandelingsmogelijkheden en op de ontwikkeling van diagnostiek.

#### *Leukemiebehandeling anno 1999*

Toen ik in 1982 in de Dr. Daniel den Hoed kliniek aan mijn promotieonderzoek begon werd er binnen de afdeling Hematologie, destijds geleid door Dr Willemijn Sizoo, al sinds een aantal jaren beenmergtransplantatie toegepast bij de behandeling van patiënten met AML. Nog maar zo'n vijftien jaar eerder, halverwege de jaren zestig, overleefde niemand deze ziekte. De ontwikkelingen op het gebied van de cytostatica in de jaren zeventig hadden hierin verandering gebracht. Toepassing van combinatie chemotherapie bleek, zij het slechts in een kleine groep van patiënten, genezing te bewerkstelligen. Wel werd er in ongeveer 70% van de patiënten een klinische complete remissie bereikt. Ogenscheinlijk leek de patiënt genezen. Echter, de maximaal toelaatbare doseringen chemotherapie die het herstel van de normale bloedcelvorming na behandeling nog toelieten bleken meestal niet afdoende om de leukemie

volledig op te ruimen. Na verloop van tijd kwam de leukemie toch weer terug en bleek dan meestal resistent te zijn geworden voor de chemotherapie.

De introductie van de beenmergtransplantatie, waarbij het laboratorium van hooggeleerde van Bekkum in het Radiobiologisch Instituut van TNO te Rijswijk een vooraanstaande rol heeft gespeeld, betekende een doorbraak in de behandeling van leukemie. Bob Löwenberg en later Ton Hagenbeek, gingen samen met Sizoo het Rotterdamse transplantatieprogramma op zetten. Het aanvankelijke idee achter de behandeling was simpel gebaseerd op dosis escalatie. De patiënt krijgt een hoge dosering chemotherapie in combinatie met bestraling in de hoop dat daarmee alle leukemiecellen in het lichaam worden vernietigd. Omdat dit regime ook alle normale bloedvormende stamcellen kapot maakt dienen er vervolgens stamcellen van een gezonde donor terug te worden gegeven. De eerste resultaten waren bemoedigend. Helaas bleken de complicaties van de behandeling, vooral in die beginjaren, vaak zeer ernstig. Met name de omgekeerde afstotingsreactie, in het Engels "graft-versus-host disease" was een groot probleem. Hierbij beschadigen de immuuncellen van de donor de weefsels en organen van de patiënt. Bovendien was er slechts voor een kleine groep patiënten een geschikte donor, meestal een broer of een zus.

Ook nu, in 1999, neemt beenmergtransplantatie een belangrijke plaats in bij de bestrijding van leukemie. Nog steeds zijn de complicaties van de behandeling aanzienlijk, maar er zijn in die twintig jaar uiteraard ook grote vorderingen geboekt. Door de invoering van internationale donorregistraties is het thans ook mogelijk om bij patiënten die geen geschikte donor in de familie hebben een transplantatie uit te voeren. En we kunnen nu bloedvormende stamcellen laten migreren van het beenmerg naar het bloed, zodat ze veel gemakkelijker en met minder gezondheidsrisico bij de donor kunnen worden afgenomen. Door de immuuncellen van de donor, het betreft hier de T-lymfocyten, of kortweg T-cellen, grotendeels uit het transplantaat te verwijderen, kunnen de afstotingsreacties beter worden gecontroleerd, zij het nog niet altijd worden voorkomen. Deze en andere ontwikkelingen, zoals verbeteringen in de conditionering, het beschikbaar komen van nieuwe medicijnen die afstotingsreacties verder tegengaan, en

betere mogelijkheden om infecties te voorkomen, hebben ertoe geleid dat donor stamceltransplantatie nu niet alleen bij acute leukemie, maar ook bij andere kwaadaardige bloedcelaanomeningen zoals het non-Hodgkin lymfoom en chronische myeloïde leukemie met succes wordt toegepast.

Wat is de stand van zaken aan het eind van 1999? "Fifty, fifty", zegt hooggeleerde Ton Hagenbeek in zijn rede gehouden aan de Universiteit Utrecht op 15 maart van dit jaar. Van alle patiënten die een behandeling voor AML ondergaan zal ongeveer 40 tot 50 procent kunnen genezen. Deze uitspraak is o.a. gebaseerd op een recente studie die in meerdere centra in Nederland is uitgevoerd onder de auspiciën van HOVON, de overkoepelende organisatie waarbinnen het hemato-oncologisch onderzoek bij volwassenen in Nederland en België wordt gecoördineerd. Vergeleken met de situatie van 25 jaar geleden, toen dit percentage nog slechts rond de tien lag, een indrukwekkend resultaat. Maar dat gezegd hebbende moeten we direct vaststellen dat het nog altijd in ruim de helft van de gevallen misgaat, tengevolge van afstotingsreacties, infecties, of terugkerende leukemie.

Mogen we verwachten dat de genezingskansen voor de patiënt met leukemie binnen afzienbare tijd zullen toenemen? Uiteraard wordt hieraan in diverse centra in de wereld hard gewerkt, veelal in de vorm van goed gecontroleerd klinisch onderzoek. Een belangrijk uitgangspunt voor verdere ontwikkeling van donor stamceltherapie is het recent verkregen inzicht dat de in het transplantaat aanwezige T-cellen, verantwoordelijk voor de reeds eerder genoemde afstotingsproblematiek, ook een krachtige antileukemische werking blijken te hebben. We spreken van het "graft-versus-leukemia" effect. De therapeutische werking van de donor stamceltherapie blijkt dus voor een belangrijk deel schuil te gaan in de immuuncellen en als zodanig kan stamceltransplantatie dus gezien worden als een vorm van immuuntherapie. Wat betekent dit in de praktijk? Teveel T-cellen in het transplantaat geeft ernstige, vaak dodelijke afstotingsverschijnselen. Wanneer bijna alle T-cellen uit het transplantaat zijn verwijderd zullen afstotingsreacties mild zijn of geheel uitblijven, maar de kans op het terugkeren van de leukemie wordt aanzienlijk groter. Deze ogenschijnlijke "Catch-22" situatie kan echter worden

doorbroken. In een recent rapport van de International Bone Marrow Transplantation Registry worden bemoedigende resultaten gemeld van donorlymfocyten infusie bij patiënten bij wie de leukemie na verloop van tijd toch weer de kop op stak. Simpelweg door de toediening van een relatief gering aantal T-cellen van de donor verdween de leukemie bij deze patiënten weer, op voorwaarde dat het aantal leukemie cellen nog niet te groot was. Natuurlijk zijn bij de donor lymfocyten infusies ook de afstotingsreacties weer een potentieel risico, maar deze kunnen door zorgvuldige dosering van de donor T-cellen in de hand worden gehouden. Ook wordt geëxperimenteerd met in het laboratorium genetisch gemodificeerde donor T-cellen, die onmiddellijk kunnen worden vernietigd wanneer afstotingsreacties toch ernstige vormen aannemen. Een veelbelovend alternatief vormt tenslotte de toepassing van geselecteerde donor T-cel klonen die een sterk antileukemie effect hebben maar niet of nauwelijks reageren met normaal weefsel. Het immunologische aspect van donorstamceltransplantatie opent nieuwe perspectieven voor patiënten, die vanwege de risico's niet voor een volledige transplantatie in aanmerking komen. Zo wordt bijvoorbeeld onderzocht in hoeverre oudere patiënten baat hebben bij een relatief milde conditionering gevolgd door een "minitransplantaat", waarvan de therapeutisch werking primair berust op het anti-leukemie effect van de donor T cellen.

Het is op dit moment nog niet goed mogelijk om een betrouwbare schatting te maken van de meerwaarde van deze ontwikkelingen voor de leukemiebehandeling. Toch is het realistisch vast te stellen dat uiteindelijk niet alle patiënten hiervan baat zullen hebben. Beperkende factoren, zoals resistentie tegen cytostatica en het feit dat leukemiecellen niet altijd sterk immunogeen zijn of blijven en daardoor niet afdoende door de donor T cellen kunnen worden aangevallen, blijven van kracht.

Een belangrijk uitgangspunt voor het leukemieonderzoek is dan ook dat, naast verdere optimalisering van bestaande behandelingen, nieuwe strategieën moeten worden ontwikkeld. Hierbij wordt langs verschillende lijnen gedacht en gewerkt. Een paar voorbeelden: op meerdere plaatsen in de wereld wordt getracht medicijnen te vinden die leukemiecellen tot uitrijping dwingen, zodat ze weer een normaal gedrag gaan vertonen en zich niet langer

ophopen. Ook wordt gewerkt aan medicijnen die de ongevoeligheid voor cytostatica doorbreken en aan methodes om de celtoxische stoffen heel gericht naar de kankercellen toe te brengen zodat de normale cellen zoveel mogelijk gespaard blijven. Tenslotte wordt onderzoek verricht naar de mogelijkheid vaccins tegen leukemiecellen te ontwikkelen. Al deze doelen liggen in het verschiet. Maar willen we ze bereiken, dan zullen we van het rechte pad afmoeten en nieuwe paden moeten inslaan. Paden waarvan we op dit moment nog niet kunnen zeggen of ze ons ook daadwerkelijk naar het gewenste einddoel zullen leiden.

#### *Good, bad and ugly*

Leukemie kan zich in verschillende gedaanten voordoen: "good (relatief dan), bad en ugly". Maar anders dan in een spaghetti-western verraadt het uiterlijk hier niet meteen de aard van het beestje. Toch is het mogelijk om categorieën die goed, gemiddeld en slecht op therapie zullen reageren bij diagnose te herkennen. Hierbij wordt gekeken naar de chromosomen van de leukemiecél. Het in de chromosomen aanwezige DNA bevat de erfelijke codes, genen genaamd, voor de aanmaak van eiwitten die nodig zijn voor een juiste ontwikkeling en functie van de cel. Onze lichaamscellen bevatten een dubbele set chromosomen. Leukemie ontstaat door een combinatie van defecten in het DNA. Sommige van deze defecten zijn het gevolg van chromosomale afwijkingen. Dit kunnen uitwisselingen van stukjes chromosoom zijn, de zgn. translocaties, verlies van stukken chromosoom, maar ook verlies of duplicatie van een of meerdere complete chromosomen. Tengevolge van chromosoomtranslocaties wordt ook het DNA in die chromosomen op verkeerde wijze aan elkaar geplakt. Het is ook mogelijk dat de verandering van slechts een bouwsteentje van een gen verantwoordelijk is voor de schadelijke effecten. We spreken in zo'n geval van een puntmutatie.

Sommige chromosoomafwijkingen blijken een voorspellende waarde te hebben voor het verloop van de ziekte. Zo hebben AML patiënten met een translocatie t(8;21), t(15;17) of een inversie van chromosoom 16 een gunstige prognose, terwijl leukemie cellen met een compleet of gedeeltelijk verlies van chromosoom 7 juist slecht reageren op alle huidige vormen van behandeling. Bij een grote groep van patiënten, aangeduid als de standaard groep, kan de

prognose niet op basis van chromosoom afwijkingen worden vastgesteld. Het is eigenlijk niet correct om over een “standaard risico” groep te spreken. Er zijn alleen nog geen prognostische markers voorhanden die ons in staat stellen binnen deze groep tot een verdere onderverdeling te komen. Uiteraard wordt in verschillende laboratoria in de wereld, waaronder het onze, gezocht naar zulke markers.

Omdat chromosoom translocaties uniek zijn voor de leukemiecellen (ze komen niet in de normale bloedcellen voor) vormen ze ook uitstekende markers om de effectiviteit van behandeling te meten. Hierbij hoeft geen gebruik te worden gemaakt van microscopische analyse, die daarvoor ook te ongevoelig zou zijn. Met behulp van de zogenaamde polymerase ketting reactie kan het fusiegen DNA dat door de translocatie ontstaat uit slechts een paar cellen worden vermenigvuldigd en zichtbaar gemaakt. Dankzij deze nieuwe vorm van diagnostiek, die thans binnen ons laboratorium door Dr. Joop Jansen en medewerkers wordt toegepast, kan op een bloedmonster van de patiënt worden vastgesteld of de behandeling optimaal is aangeslagen. Bovendien kan er op relatief eenvoudige wijze regelmatig worden gecontroleerd op het eventueel terugkeren van de leukemie, waardoor er tijdig kan worden ingegrepen. Hier ziet u een voorbeeld van zo'n onderzoek. U kunt zien dat het fusiegen 27 dagen na de eerste chemokuur nog steeds detecteerbaar is. Pas na de tweede en derde chemokuur zijn de leukemiecellen, ook met deze zeer gevoelige detectiemethode, niet meer terug te vinden. De patiënt is in een complete remissie gekomen.

#### *Pathogenese van leukemie*

“Je hoeft het niet te kennen om het te kunnen”, is een regelmatig gehoorde kreet in onze steeds complexer wordende, door de informatietechnologie beheerste, omgeving. In zekere zin geldt deze uitspraak ook voor de huidige behandeling van leukemie. Ik vertelde u zojuist dat ongeveer de helft van de patiënten met leukemie met goed resultaat kan worden behandeld, zonder dat we precies inzicht hebben in het mechanisme van de ziekte. Maar voor het ontwikkelen van nieuwe therapieën zullen we onze kennis moeten vergroten. Dankzij de vooruitgang op het gebied van de moleculaire celbiologie en genetica zijn onze globale

inzichten in het ontstaansmechanisme van leukemie in de laatste 15 jaar al aanzienlijk toegenomen. Zo weten we nu dat radioactieve straling, sommige chemische stoffen en bepaalde virussen specifieke beschadigingen in het DNA veroorzaken, waardoor bepaalde genen in hun functie worden gestoord. Soms kunnen er ook erfelijke factoren in het spel zijn. Op zichzelf zijn deze defecten niet voldoende om van de normale cel meteen een leukemiecel te maken; maar ze maken de kans dat de cel schade oploopt in regelgenen waardoor leukemie ontstaat wel veel groter. We spreken van een predispositie. Tengevolge van een toenemend aantal defecten in regelgenen kan de normale cel vervolgens stap voor stap in een leukemiecel veranderen. Dit proces kan tientallen jaren in beslag nemen. Net zoals in het experiment van Mitchell Feigenbaum raken de cellen langzaam maar zeker uit balans: het evenwicht tussen celdeling en uitrijping raakt in toenemende mate verstoord.

Op dit moment zijn er ongeveer 20 defecten in regelgenen beschreven waarvan vaststaat dat ze een rol spelen bij AML. De meeste hiervan zijn ontdekt dankzij hun aanwezigheid in chromosomale breekpunten. Chromosoom translocaties komen bij ongeveer 40% van de patiënten voor. Bij de overige groep tasten we voor wat betreft de betrokken gendefecten dus nog vrijwel geheel in het duister. Een belangrijk gegeven is dat verschillende chromosoom afwijkingen functioneel overlappend kunnen zijn, d.w.z. hetzelfde mechanisme van regulatie verstoren. Wanneer we dit, in combinatie met het meerstaps karakter van leukemieontwikkeling, in ogeschouw nemen, lijkt het een reële schatting dat er enkele honderden genen of genclusters zullen zijn die, in wisselende combinaties, betrokken zijn bij het ontstaan van AML.

Hoe kunnen we erachter komen om welke genen het gaat? Iedere cel in ons lichaam, dus ook de bloedvormende cel, bevat ruwweg 100.000 genen, waarvan er theoretisch, gezien hun regulerende rol, enkele duizenden potentieel betrokken zouden kunnen zijn bij leukemie. De spreekwoordelijke speld in een hooiberg. Maar wetenschappers zijn niet voor één gat te vangen. Dankzij het in 1990 gestarte humaan genoom project, een initiatief van o.a. The National Institutes of Health in de Verenigde Staten, zullen in 2003 alle genen van de mens

bekend zijn. Inmiddels zijn er al technieken beschikbaar waarmee het DNA van tienduizenden verschillende genen gelijktijdig kan worden bestudeerd. De meest veelbelovende van deze methoden maakt gebruik van een variant van de computer chip, de zgn. DNA chip. Dankzij de DNA chiptechnologie zal het binnenkort mogelijk worden om complexe genexpressie patronen van normale en leukemiecellen te vergelijken. Bij een dergelijke globale strategie zullen we er echter wel rekening mee moeten houden dat vele van de gevonden afwijkingen in leukemiecellen niet a-priori iets te maken hoeven te hebben met het ontstaan van de leukemie. Na het screenen zal dus altijd functioneel onderzoek moeten volgen. De ontwikkeling van DNA chiptechnologie zal tevens van grote invloed blijken voor de diagnostiek van leukemie en kanker in het algemeen. Een recent artikel in "Science" geeft hiervan een indrukwekkend voorbeeld. In hun modelstudie met klinische samples van patiënten met acute myeloïde en acute lymfatische leukemie laten Golub en medewerkers hier zien hoe, op een chip met daarop ongeveer 7000 genen, combinaties van genen kunnen worden gevonden die voor wat hun expressie betreft uniek zijn voor myeloïde dan wel lymfatische leukemie. Op basis hiervan kan een waterdichte streepjescode worden gemaakt voor beide typen leukemie. U kunt zich voorstellen dat, wanneer alle informatie uit het humaan genoom project beschikbaar is, ook streepjescodes kunnen worden ontwikkeld die aangeven of een leukemie al dan niet gevoelig is voor een bepaalde vorm van therapie, of die voorspellen wat het metastasegedrag van een solide tumor, bijvoorbeeld een lymfoom of een darmtumor, is. Bovendien zullen met behulp van deze techniek op den duur niet alleen expressiepatronen, maar ook de aanwezigheid van mutaties of polymorfismen in een groot aantal genen snel kunnen worden vastgesteld. Het is dan ook de verwachting dat op basis van zulke informatie, in de toekomst zeer veel nauwkeuriger dan nu mogelijk is, de therapiekeuze op de individuele patiënt kan worden afgestemd.

#### *Groefactoren en leukemie*

Binnen ons onderzoeksprogramma "Groeiregulatie van leukemie" ligt het accent momenteel vooral op functionele studies. We willen proberen te begrijpen welke combinaties van defecten de normale myeloïde voorloper cel laat ontsporen tot leukemiecel. Laten we onze blik eens wat

nader richten op dit onderzoek. Hiervoor gaan we terug naar de bloedcelafabriek, het beenmerg. Ik vertelde u al dat de bloedcelvorming wordt gereguleerd door groefactoren. Hoe gaat dit in zijn werk? Als gevolg van binding van de groefactor klitten de receptor eiwitten aan elkaar. Dit leidt vervolgens tot de binding van weer andere eiwitten, de signaaleiwitten. Deze geven aan de cel de boodschap door om te gaan delen en uitrijpen tot functionele bloedcel. De signaalpaden eindigen meestal in de celkern. Hier bevindt zich het reeds eerder genoemde chromosomaal DNA met daarop de genen. Aan het eind van een signaalpad bevindt zich meestal een regeleiwit, transcriptiefactor genaamd, dat specifiek bepaalde genen activeert. Zo kan de groefactor heel precies sturen dat alleen die eiwitten worden aangemaakt die de cel nodig heeft voor zijn metabolisme, om te delen en uit te rijpen tot een functionele bloedcel. Onze beeldvorming van de signaalfunctie van receptoren is in de laatste jaren sterk aangepast. Het lineair concept, waarbij een groefactor via één receptor en één signaalpad, een proces in de cel in gang zet was al aan het eind van de jaren tachtig achterhaald, toen duidelijk werd dat één receptor meerdere signaalmechanismen tegelijk activeert. Maar ook dit model moet worden bijgesteld nu gebleken is dat er kruispunten bestaan, die signaalwegen van meerdere receptoren met elkaar verbinden. We kunnen dus beter spreken van netwerken, in plaats van paden. Zoals bij het Londense metronetwerk, dat ik 's ochtends bij mijn eerste kop koffie regelmatig bestudeer, zijn er in signaalnetwerken meestal meerdere mogelijkheden om van A naar B te komen, wat de betrouwbaarheid van het systeem sterk ten goede zal komen. Dit zal overigens lang niet door iedere Londense metroreiziger op zijn waarde worden geschat.

Het zal u niet verbazen dat afwijkingen in deze signaalmechanismen betrokken zijn bij het ontstaan van leukemie. Zo resulteren sommige van de zojuist genoemde chromosoom translocaties in een gestoorde aanmaak of functie van een transcriptiefactor die normaal onder de controle van het signaalnetwerk staat en die een cruciale rol speelt bij celdeling en uitrijping.

We hebben inmiddels een vrij goed beeld van de algemene principes van signaal doorgifte in de cel. Daarentegen is ons inzicht in de complexiteit van deze mechanismen en daarmee hun precieze bijdrage aan de bloedcelontwikkeling nog zeer beperkt. Een deel van ons onderzoek



richt zich dan ook op het ophelderen van deze complexe mechanismen, om vervolgens de defecten hierin bij leukemie vast te kunnen stellen. Gewapend met deze kennis hopen we de basis te kunnen leggen voor nieuwe therapieën die specifiek gericht zijn op correctie van deze defecten. Deze zouden al of niet in combinatie met de reeds genoemde behandelingsmethoden kunnen worden toegepast.

Een aansprekend voorbeeld van een dergelijke aanpak vormt de behandeling van acute promyelocyten leukemie of APL, met vitamine A. Vitamine A activeert de transcriptiefactor RAR, die uitrijping van de cellen bevordert. APL wordt gekenmerkt door een specifieke chromosoom translocatie t(15;17), waardoor een hybride eiwit wordt gemaakt van RAR en een ander eiwit, PML. Het PML/RAR fusieeiwit kan in principe zijn werking nog uitvoeren, maar hiervoor is 100x meer vitamine A nodig dan in normale cellen. Het rijpingsblok van de APL cellen kan dus met een hoge dosering vitamine A worden doorbroken, waardoor de cellen zich normaal gaan gedragen en zich niet langer ophopen in het beenmerg en bloed. Vitamine A behandeling gecombineerd met chemotherapie leidt thans tot een genezingskans van 80%. Deze "succes story" beperkt zich voornamelijk tot APL en deze groep vormt helaas slechts kleine minderheid, 5%, van de patiënten. Maar dit voorbeeld geeft aan hoe kennis van het moleculaire mechanisme achter de leukemie ons in staat stelt nieuwe en succesvolle therapeutische wegen in te slaan.

Ongeveer acht jaar geleden begonnen wij met een onderzoek naar de functie van de receptor voor de groeifactor G-CSF. G-CSF stimuleert zowel de vermenigvuldiging als de uitrijping van de bloedcel voorlopers van de neutrofiële granulocyten, de witte bloedcellen die onontbeerlijk zijn voor onze afweer tegen bacteriën. AML cellen hebben voor hun vermeerdering ook groeifactoren, waaronder G-CSF nodig, maar G-CSF kan de cellen niet meer aanzetten tot uitrijping naar granulocyt. Ergens op het signaalpad vanaf de G-CSF receptor zit er in de leukemiecellen dus iets scheef, maar waar? En omdat we acht jaar geleden nog vrijwel niets wisten van de signaalfunctie van de bloedcelreceptoren hadden was de keuze waar we onze

studies moesten aanvagen snel gemaakt: we moesten bij de receptor zelf beginnen. Ik wil u nu in het kort schetsen hoe dit onderzoek zich totnogtoe heeft ontwikkeld.

#### *G-CSF receptor*

Al in 1990 werd vrijwel gelijktijdig door Japanse en Amerikaanse onderzoeksteams de DNA code van de G-CSF receptor van de muis en de mens opgehelderd. Dit maakte het mogelijk om de receptor in een daarvoor door ons geschikt gemaakt model systeem te onderzoeken. Met behulp van moleculair-genetische technieken konden we in de receptor veranderingen (mutaties) aanbrengen en daarvan de gevolgen voor de signaalfunctie analyseren. Zoals vaker gebeurt in de wetenschap raakte ons onderzoek in een stroomversnelling door een min of meer gelukkige bevinding. In samenwerking met kinderartsen van o.a. het Sophia kindziekenhuis onderzochten wij het beenmerg van kinderen met een zeldzame aandoening, die zich kenmerkt door een vrijwel volledige afwezigheid van granulocyten, wat resulteert in het veelvuldig optreden van levensbedreigende bacteriële infecties. Deze ziekte, ernstige aangeboren neutropenie, heeft een variabele en waarschijnlijk complexe achtergrond. Ongeveer een op de vijf van deze patiëntjes ontwikkelt AML, die vaak reeds in de tienerjaren ontstaat. Dit is des te opmerkelijker omdat AML een ziekte is die anders vooral bij volwassenen voorkomt. Er is bij deze patiënten dus duidelijk sprake van een leukemie predispositie. Ter vergelijking: in kinderen zonder ernstige neutropenie ligt de incidentie van AML op ongeveer 1 per 100.000. Bij verreweg de meeste neutropenie-patiënten gaat het optreden van leukemie gepaard met verlies van chromosoom 7. Dit is, zoals ik u reeds eerder vertelde, de prognostisch ongunstige vorm van AML, die zeer slecht reageert op behandeling.

Wij ontdekten dat er bij sommige patiënten met ernstige neutropenie iets mis is met de DNA code voor de G-CSF receptor. Een van de bouwstenen is veranderd waardoor de code wordt verbroken. Hierdoor wordt een verkorte vorm van de receptor aangemaakt, die ongeveer 100 aminozuren van het intracellulaire gedeelte mist. Toen we de functie van deze verkorte receptor nader onderzochten in een daarvoor geschikt kweekmodel bleek dat deze nog steeds, en zelfs in verhevigde mate, cellen kon aanzetten tot deling. Daarentegen kon deze korte receptor in het

kweekmodel geen goede uitrijping van de cellen teweeg brengen. Hieruit maakten wij op dat er voor het aanzetten tot celdeling en rijping verschillende signaalpaden worden bewandeld, die starten vanaf verschillende punten, we spreken meestal van domeinen, op het receptoreiwit.

De vraag die zich, gezien de gestoorde signaalfunctie van de verkorte receptor eveneens aandiende was of deze mutatie ook een rol speelde bij leukemie ontwikkeling. Dankzij de contacten met kinderartsen uit binnen en buitenland, verenigd in de Severe Chronic Neutropenia International Registry (SCNIR), waren we in de gelegenheid dit nader te onderzoeken. Inderdaad bleek dat in de leukemiecellen van alle patiënten met een voorgeschiedenis van neutropenie een mutatie voorkwam die leidde tot een verkorte receptor. Deze correlatie heeft de basis gelegd voor een van de hoofdlijnen van ons onderzoek, gericht op de volgende vragen: (1) is het receptordefect daadwerkelijk verantwoordelijk voor de leukemie predispositie en daarmee een vroege stap op weg naar leukemie? (2) welke storingen in de signaalfunctie van de gemuteerde receptor liggen hieraan ten grondslag en spelen deze ook een rol bij acute myeloïde leukemie zonder voorgeschiedenis van neutropenie, en tenslotte (3) welke gendefecten zijn betrokken bij de ziekteprogressie van neutropenie naar leukemie?

#### *Modellen voor leukemieontwikkeling*

Toen Mitchell Feigenbaum in Los Alamos begon na te denken over nonlineariteit en complexiteit bestond er geen methode om dit wiskundig te benaderen. Om zijn gedachten verder te kunnen brengen koos hij daarom voor een zo simpel mogelijk model, de parabool. Deze wordt weergegeven door de functie  $y = rx(1-x)$ , waarbij  $r$  de steilheid van de parabool bepaalt. Door deze vergelijking eendeloos te herhalen, waarbij telkens het resultaat  $y$  werd ingevoerd als nieuwe waarde voor  $x$ , vond hij dat bij een bepaalde waarde van  $r$  het systeem niet uitdoofde op de diagonaal  $y=x$ , maar zich als het ware periodiek ging verdubbelen. Hiermee legde hij de basis voor de berekening van wat nu bekend is als de Feigenbaum constante, waarmee wiskundig onbegrepen complexe processen als bijvoorbeeld turbulentie in gassen en dynamiek van ecologische systemen aan elkaar konden worden gerelateerd.

Wanneer we complexe problemen willen oplossen moeten we dus een zo simpel mogelijk model kiezen. Celbiologen werken daarom graag met lagere organismen zoals bakkersgist of de rondworm, *C. elegans*. Maar omdat giscellen en rondwormen nu eenmaal geen bloed hebben en dus geen leukemie kunnen krijgen zijn deze voor ons onderzoek niet geschikt. Het meest simpele model dat ons ter beschikking staat is de muis. We zijn tegenwoordig in staat om genafwijkingen, waarvan vermoed wordt dat ze betrokken kunnen zijn bij bepaalde ziekteprocessen, heel precies in een muis aan te brengen. Met behulp van een dergelijke zgn. “knock-in” strategie heeft Mirjam Hermans in onze groep muizen gemaakt waarin de receptormutatie van de patiënt met neutropenie is nagebootst. Deze muizen vertonen net als de patiënt een tekort aan neutrofiele granulocyten. Op dit moment zijn we op volle kracht bezig na te gaan of de neutropenie muizen net zoals de patiënten meer en sneller leukemie krijgen dan hun normale broertjes en zusjes. Bij dit onderzoek, dat in nauwe samenwerking met de groep van collega Ruud Delwel wordt uitgevoerd, passen we een truc toe: we injecteren de muizen met een virus, dat op willekeurige plekken in het DNA van de beenmergcellen kan integreren. Wanneer dit in (of in de buurt van) een gen gebeurt kan dat gen door de integratie van het virus DNA abusievelijk aan of uit worden gezet. Dit doen we enerzijds om het proces van leukemie ontwikkeling te bespoedigen. De tweede reden waarom we van deze strategie gebruik maken is dat het virus DNA als het ware een vlaggetje bij het gen zet dat wordt “geraakt”, zodat het daardoor relatief gemakkelijk kan worden geïsoleerd en bestudeerd. Wanneer in de leukemiecellen, afkomstig van verschillende muizen, op dezelfde plaats virus in het DNA wordt aangetroffen, dan spreken van een “common virus integration” en weten we dat het getroffen gen zeer waarschijnlijk betrokken is bij het ontstaan van de leukemie.

Nu hoor ik sommigen van u denken: is een muizenleukemie, mede veroorzaakt door een virus, nu wel te vergelijken met leukemie die in de mens ontstaat? Dit is inderdaad een cruciale vraag. Uiteraard zullen we op onze hoede moeten blijven. Een model blijft altijd een benadering van de werkelijkheid. Maar, van een aanzienlijk aantal genen aanwezig in virus integraties staat inmiddels al vast dat ze ook bij AML in de mens betrokken zijn. Voor de insiders: dit zijn

bijvoorbeeld de oncogenen N-Myc, Myb en Evi-1 en de tumorsuppressorgenen p53 en Nf-1. We hebben er dus alle vertrouwen in dat we een goed model in handen hebben.

Onze hypothese is nu dat het patroon van de common virus integraties in de leukemieën die vroeg in de neutropene muizen ontstaan anders zal zijn dan in de leukemie die pas laat in de controle muizen optreedt. Door een vergelijking van deze patronen proberen we erachter te komen welke genen er specifiek betrokken zijn bij progressie van neutropenie naar de prognostisch ongunstige vorm van acute myeloïde leukemie. Wie weet ontdekken we daarbij genen die bij de mens gelokaliseerd zijn op chromosoom 7 en die ook bij andere ongunstige vormen van AML betrokken zijn. Op basis hiervan hopen we dan een vertaalslag te kunnen maken naar de patiënt, richting verbeterde diagnostiek, richting nieuwe therapeutische mogelijkheden.

Het is mede dankzij de ondersteuning van de Nederlandse Kankerbestrijding het Koningin Wilhelmina Fonds, dat zich bij de toekenning van subsidies door een uitstekende wetenschappelijke raad laat adviseren, dat wij in staat zijn dit lange traject van fundamenteel, translationeel naar uiteindelijk klinisch onderzoek kunnen doorlopen.

#### *Het fundamenteel biomedisch onderzoek in Nederland*

U heeft inmiddels kunnen vaststellen dat ik niet heb overdreven toen ik aan het begin van mijn rede opmerkte dat we nog niet weten waar de paden die we zijn ingeslagen ons zullen brengen. Dit is het kenmerk van fundamenteel wetenschappelijk onderzoek dat primair tot doel heeft de grenzen van onze kennis te verleggen. Hoe is het eigenlijk gesteld met de kwaliteit en de mogelijkheden voor dit type onderzoek in Nederland? Het fundamenteel biomedisch wetenschappelijk onderzoek in Nederland staat internationaal in een hoog aanzien en is in het algemeen van goede tot uitstekende kwaliteit. Deze conclusie werd recent getrokken in het Discipline Rapport van de Koninklijke Nederlandse Academie voor Wetenschappen, op basis van het oordeel van onafhankelijke buitenlandse experts. Toch zijn er redenen om ons ernstige zorgen te maken voor de toekomst. Ook de huidige minister van onderwijs heeft via zijn notitie

“Wie oogst moet zaaien” van zijn grote ongerustheid blijkt gegeven. Hij constateert in deze notitie dat de hoge kwaliteit van het wetenschappelijk onderzoek vooral te danken is aan investeringen die in het verleden zijn gedaan. Thans, zo stelt hij, dreigt het wetenschappelijk onderzoek vast te lopen door onvoldoende geld, beknotting van inventiviteit en een overmaat aan bureaucratie. Voor jonge wetenschappers is er weinig carrièreperspectief. Talentvolle postdocs zullen in toenemende mate hun heil zoeken in buitenlandse instituten of, nog veel erger, besluiten hun wetenschappelijke loopbaan eraan te geven.

Hoe heeft dit zover kunnen komen? Ondanks onze bloeiende economie dalen de overheidsuitgaven voor wetenschappelijk onderzoek al jaren. Onthullende cijfers: het deel van het bruto nationaal product dat de Nederlandse overheid besteed aan onderzoek is sinds 1987 met ongeveer 25% gedaald, een trend die zich tot 2003 zal voortzetten. Nederland loopt hiermee uit de pas met alle andere West-Europese landen. Het binnen dit inkrimpingsscenario hervredelen van middelen in de vorm van de zgn. breedte- en dieptestrategie werd in een redactioneel commentaar in het tijdschrift “Nature” raak getypeerd als “het verschuiven van dekstoelen op een zinkend schip”. De dreigende schaarste in aanstormend nieuw talent zal onherroepelijk ook zijn weerslag hebben op de reeds gevestigde toponderzoeker, die voor de keus gesteld zal worden met minder genoegen te nemen dan wel eveneens naar het buitenland te vertrekken. Het is dus de hoogste tijd om het tij te keren. Gelukkig wordt dit dus nu ook door de minister onderkend, zij het dat de budgettaire consequenties die daaruit getrokken worden totnogtoe ronduit teleurstellend zijn. Terecht pleit NWO voorzitter van Duinen in NRC Handelsblad van 9 oktober jongstleden voor een vernieuwingsimpuls van 150 miljoen, waarvan slechts 50 miljoen extra op de begroting van OC&W zal drukken. Dit geld zou dusdanig moeten worden ingezet dat optimale kansen worden geboden aan de individuele toponderzoeker, of toponderzoeker in wording, met oog voor kwaliteit en diversiteit. Dit staat haaks op het financieren van gelegenheidsconsortia, zoals voortkomend uit het dieptestrategie initiatief. Om een parallel te trekken: welke literatuurliehebber zou het kleine maar prachtige oeuvre van de schrijver J.H.F. Grönloh, beter bekend onder het pseudoniem Nescio, willen missen in ruil voor dat van een literaire grootproducent?

Maar ook voor de onderzoekers zelf is er een belangrijke taak weggelegd. Er is veel te weinig aandacht besteed aan communicatie naar een breder publiek, waardoor het belang van het investeren in kwalitatief hoogwaardige kennis onvoldoende over het voetlicht is gebracht. We zullen hierin de komende jaren zwaar moeten investeren.

#### *Rotterdam*

Rotterdamse hoogleraren plegen graag te refereren aan de karakteristieke uitstraling van onze stad. De ondernemersgeest en werklust die ten grondslag ligt aan het succes van de haven, de gedurfde architectuur die de wederopbouw van de stad na de tweede wereldoorlog kenmerkt, of de uitstraling van de bruggen worden vaak als symbool genomen voor hoe wij onszelf trachten te profileren: ondernemend, hard werkend, bereid om af en toe wat puin te ruimen, uiteraard met oog voor vernieuwing en voor het leggen van dwarsverbanden. Ik zou aan dit rijtje graag een symbool willen toevoegen: de Kuip! Is dit niet een ideaalbeeld voor onze faculteit? De kuip nodigt door zijn vorm uit tot samenwerking. Er is meer dan genoeg plaats om alle afdelingen te huisvesten en we kunnen zo bij elkaar binnen lopen. De samenwerking tussen Hematologie, Celbiologie en Genetica, Immunologie en andere afdelingen zal zo nog optimaler kunnen worden. Af en toe spelen we een vriendschappelijk partijtje tegen onze concurrenten, waarbij de winst, onze nieuw verworven kennis, aan het eind van de wedstrijd wordt gedeeld. Maar laat ik de symboliek niet te ver doorvoeren. Zowel binnen als buiten Nederland zijn er uitstekende contacten en samenwerkingsverbanden tussen klinisch en experimenteel hematologen en we spelen de wedstrijd bij voorkeur met en niet tegen elkaar.

#### *Tenslotte*

Bijna aan het einde gekomen van onze zwerftocht wordt het tijd een aantal woorden van dank uit te spreken. Het College van Bestuur van de Erasmus Universiteit, het Bestuur van de Faculteit Geneeskunde en Gezondheidswetenschappen en de Raad van Bestuur van het Academisch Ziekenhuis Rotterdam dank ik voor het in mij gestelde vertrouwen. De Stichting Trustfonds ben ik erkentelijk voor het instellen van de leerstoel "Pathofysiologie van de

Bloedcelvorming" en daarmee voor de erkenning van het belang van dit specifieke deelgebied van de Hematologie. Mijn dank gaat in het bijzonder ook uit naar onze decaan, de hooggeleerde Verwoerd, voor zijn ondersteuning bij de totstandkoming van deze leerstoel. De pedel van onze universiteit wil ik danken voor zijn uitstekende suggestie om in mijn rede de term "millennium" te mijden, hetgeen me dus ook bijna gelukt is.

#### *Dames en Heren hoogleraren van de Faculteit der Geneeskunde en Gezondheidswetenschappen,*

Ik dank u voor uw zeer gewaardeerde belangstelling. De zojuist gegeven schets van hoe de Rotterdamse hoogleraar zichzelf graag ziet mag dan licht ironisch zijn bedoeld, veel van de genoemde kenmerken zijn dankzij uw inbreng daadwerkelijk terug te vinden binnen onze faculteit, die daardoor het dynamische bedrijf is waarbinnen vernieuwend biomedisch onderzoek mogelijk is. Het is mijn stellige overtuiging dat we, mede dankzij een steeds verder toenemende samenwerking tussen verschillende vakgroepen, optimaal zullen profiteren van de kracht van het Erasmus Medisch Centrum Rotterdam, waarbinnen het Academisch Ziekenhuis en Faculteit thans verenigd zijn. Ook op het gebied van het onderwijs liggen er belangrijke uitdagingen. Het nieuwe curriculum "Erasmus-arts 2007" vormt een goede leidraad voor een nog betere opleiding tot basisarts. Daarnaast verdient m.i. ook het gemeenschappelijk initiatief van de onderzoekscholen Molecular Medicine en Medisch Genetisch Centrum om te komen tot de "Master of Science" opleiding "Molecular Cellular Medicine" brede ondersteuning. Deze opleiding zal talentvolle studenten vroegtijdig de mogelijkheid bieden kennis te maken met de meest recente ontwikkelingen in het fundamenteel en translationeel biomedisch onderzoek, dat immers altijd de basis vormt voor het medisch handelen van morgen.

#### *Hooggeleerde Löwenberg, Beste Bob,*

Op jouw initiatief is de leerstoel "Pathofysiologie van de Bloedcelvorming" er gekomen, maar er is natuurlijk veel meer dan dat. Om nog even bij de terminologie van vanmiddag te blijven: toen onze paden elkaar in 1981 voor het eerst kruisten, konden we beiden nog niet weten dat deze deel uit bleken te maken van een uiterst solide netwerk. Jouw inzet en verdiensten voor de klinische en experimentele hematologie, de kankerzorg in het algemeen en de leukemiepatiënt

in het bijzonder, het zijn maar een paar van je kwaliteiten die door mij en vele anderen zeer hoog worden geacht. Ik wil vanmiddag in het bijzonder mijn grote waardering en dank uitspreken voor je stimulerende betrokkenheid bij het onderzoek, met daarbij altijd oog en interesse voor nieuwe ontwikkelingen.

*Medewerkers van het instituut Hematologie van de Erasmus Universiteit,*

Ik ben jullie allen zeer erkentelijk voor de stimulerende en collegiale sfeer op de 13<sup>e</sup>. We hebben sinds onze gezamenlijke start begin 1993 een afdeling opgebouwd waarbinnen het goed toeven is. De combinatie van expertise op het gebied van de biologie van de stamcel, vertegenwoordigd binnen de groepen van de zeergeleerden Ploemacher en Wagemaker, het onderzoek naar de mechanismen van ongevoeligheid voor cytostatica, geleid door hooggeleerde Sonneveld, en het leukemogenese en signaaltransductie onderzoek binnen de groepen van Ruud Delwel, Marieke von Lindern en Joop Jansen vormen een sterk fundament voor de toekomst. De impulsen vanuit de kliniek, onder meer dankzij de inbreng van internist-hematologen Jan Cornelissen en Mark Zijlmans, zijn hierbij evenzeer van grote waarde. De ontwikkelingen volgen elkaar snel op, zowel op het laboratorium als in de kliniek. Nieuwe technologie die vraagt om specifieke expertise staat voor de deur. Wellicht meer dan ooit zal het maken van strategische keuzes inzake samenwerking en het aantrekken van jonge onderzoekers bepalend worden voor de voortgang die we in de komende jaren willen boeken. De leden van de werkgroep "Groeiregulatie van leukemie", beter bekend als de G-groep, Mirjam, Alister en alle anderen die hier thans of in het verleden deel van uitmaakten: dank voor jullie inzet en essentiële bijdragen aan het onderzoek.

*Zeergeleerde Delwel, Beste Ruud,*

Ook onze signaalpaden zijn al lang met elkaar verbonden. Dit vormt mede de basis voor het plezier dat we dagelijks in ons werk beleven en waarmee we ons wapenen tegen de frustraties die nu eenmaal af en toe horen bij het wetenschappelijk onderzoek. Ik hoop nog lang met je te mogen samenwerken.

Mijn ouders ben ik dankbaar voor alle steun die ik bij mijn ontplooiing heb mogen ontvangen en voor het warme nest waarin ik samen met mijn twee broers kon opgroeien. Nu, zelf vader van drie zoons, kan ik hierop voortbouwen en wensen het net zo goed te doen als jullie.

Van het rechte pad. Het spoor hijster? Is dit dan het lot van de leukemieonderzoeker, die op zoek is naar nieuwe waarheden en zich daarbij beperkt weet door weerbarstige materie en gebrekkige kennis? Net als Mitchell Feigenbaum begeeft hij zich 's avond na het werk in het donker door de stad, met een hoofd vol gedachten. Maar er is één groot verschil. Hier is geen sprake van een zwerftocht. Thuis, in de minikuip op de Larikslaan, staan de jongens al klaar voor een wedstrijdje.

Anja, Axel, Jacco en Wigger, jullie staan aan de basis van alles.

Ik dank u allen voor uw aandacht.

*Bronvermelding*

1. J. Gleick. Chaos, the amazing science of the unpredictable. William Heinemann Ltd., Great Britain, 1988
2. A. Hagenbeek. Fifty,fifty. Universitair Medisch Centrum Utrecht, 1999
3. Advances in the immunology of allogeneic hematopoietic transplantation. Meeting report, International Bone Marrow Transplantation Registry, Maart 1999
4. Golub T.R., Slonim D.K., Tamayo P., et al: Molecular classification of cancer: class discovery and class prediction by gene expression monitoring. *Science* 286:531, 1999
5. G. Weng, U.S. Bhalla, R. Iyengar. Complexity in biological signaling systems. *Science* 284: 92, 1999
6. Dong F., Brynes R.K., Tidow N., Welte K., Löwenberg B, Touw IP: Mutations in the gene for granulocyte colony-stimulating factor receptor in patients with acute myeloid leukemia preceded by severe congenital neutropenia. *The New England Journal of Medicine* 333: 487, 1995
7. Hermans M.H.A., Antonissen C., Ward A.C., Mayen A.E.M., Ploemacher R.E., Touw I.P.: Sustained receptor activation and hyperproliferation in response to granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) in mice with an SCN/AML-derived mutation in the G-CSF receptor gene. *The Journal of Experimental Medicine* 189: 683, 1999
8. Discipline report on (bio)medical and health sciences research in the Netherlands 1998. Royal Academy of Arts and Sciences, January 1999
9. Dutch cuts ahead, Editorial, *Nature* 394: 403, 1998
10. L.M.L.H.A. Hermans. Wie oogst moet zaaien. Beleidsnota over het Wetenschapsbudget 2000; 24 juni 1999.
11. R. van Duinen, NRC Handelsblad 9-10-1999, pagina 45