

## Het fundament van maatwerk

***Citation for published version (APA):***

Zwart, W. (2019). *Het fundament van maatwerk*. Technische Universiteit Eindhoven.

***Document status and date:***

Gepubliceerd: 10/05/2019

***Document Version:***

Uitgevers PDF, ook bekend als Version of Record

***Please check the document version of this publication:***

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

***General rights***

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

[www.tue.nl/taverne](http://www.tue.nl/taverne)

***Take down policy***

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

[openaccess@tue.nl](mailto:openaccess@tue.nl)

providing details and we will investigate your claim.

**Prof.dr. Wilbert Zwart**  
**10 mei 2019**

**INTREEREDE**  
**Het fundament van**  
**maatwerk**

**TU/e**

**EINDHOVEN**  
**UNIVERSITY OF**  
**TECHNOLOGY**

**FACULTEIT BIOMEDISCHE TECHNOLOGIE**

INTREEREDE PROF.DR. WILBERT ZWART

# Het fundament van maatwerk

Uitgesproken op 10 mei 2019  
aan de Technische Universiteit Eindhoven

## Introductie

Geachte Meneer de Rector Magnificus, College van Bestuur van de Technische Universiteit Eindhoven, Raad van Bestuur van het Nederlands Kanker Instituut – Antoni van Leeuwenhoek, beste collega's, lieve vrienden en familie, zeer gewaardeerde toehoorders. Welkom bij mijn intrede hier aan de Technische Universiteit Eindhoven, met als titel 'Het fundament van maatwerk'.

Bij de behandeling van kanker, worden individuele verschillen tussen patiënten en de specifieke biologische eigenschappen van de tumor, steeds meer meegenomen in de ontwikkeling van het behandelplan voor de patiënt. Oncologische zorg is steeds meer maatwerk. Om écht maatwerk te kunnen leveren, is een biologisch begrip van de tumor absoluut noodzakelijk; biologisch begrip als basis en fundament van maatwerk bij de behandeling van kanker.

Het komende uur wil ik u graag meenemen op een reis. We beginnen bij de basis van mijn fascinatie en passie voor kankeronderzoek. Vervolgens neem ik u mee naar de problemen die borstkanker en prostaatkanker heten; de twee meest voorkomende kankersoorten ter wereld. Hierna ga ik u vertellen hoe ik ervan overtuigd ben dat we deze problemen met z'n allen gaan oplossen – waarbij enkelen van u hier aanwezig zeer waarschijnlijk een grote rol gaan spelen. Als laatste onderdeel van de reis neem ik u mee naar de toekomst, waar mijns inziens grote beloftes en uitdagingen van het onderzoeksgebied liggen: op het grensvlak van biologie en technologie.

## De basis

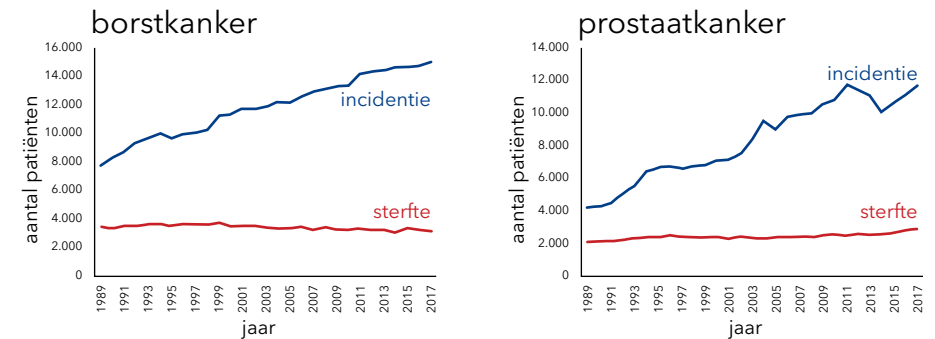
Op verjaardagen is het nog wel eens ingewikkeld om uit te leggen wat wetenschap nu zo fantastisch maakt en hoe het zo'n grote liefde van mij is geworden. Nou, hier komt ie: wetenschap is een passie. En een passie komt meestal niet zomaar uit de lucht vallen, maar heeft een oorsprong in een levensveranderende ervaring.

Wanneer ik terugkijk naar het begin van mijn passie, zie ik verschillende beelden voor me. Zoals bijvoorbeeld de microscoop die ik op mijn zevende van Sinterklaas kreeg. Werkelijk alles wat ik en mijn vriendjes konden pakken of vangen, werd integraal onder de microscoop geduwd, in de hoop iets prachtigs te ontdekken, maar ook vooral om versted te staan van de structuren die je ziet wanneer je iets triviaals als een blaadje onder de microscoop bekijkt.

Een ander helder beeld dat naar boven komt, is mijn biologiedocent op de middelbare school, meneer Struik (met als onderwijsassistent meneer Boom, ik verzin het niet), die met puur en ongeremd enthousiasme mij volledig mee kon nemen in de wereld van de biologie. Ook staat de ziekte van mijn moeder, die op 54-jarige leeftijd overleden is aan borstkanker, glashelder op mijn netvlies gebrand. Ik was toen achttien jaar, woonde nog thuis en was net aan mijn studie biologie begonnen aan de Universiteit Utrecht (met dank aan de heren Boom, Struik en natuurlijk Sinterklaas). Na het overlijden van mijn moeder ging ik al snel meer en meer vakken kiezen richting medisch onderzoek en oncologie. Na een stage aan de Universiteit Utrecht was het voor mij helder waar ik naartoe wilde voor de volgende fase van mijn opleiding: ik wilde naar het Nederlands Kanker Instituut (NKI). Ik was toen erg geïnteresseerd in geavanceerde microscopie en via een postdoc op de afdeling die bij het NKI gepromoveerd was, kwam al heel snel één naam naar boven: Jacques Neefjes. De precieze mailconversatie ben ik inmiddels kwijt, maar het zag er ongeveer zo uit: "Geachte professor Neefjes, graag zou ik in uw onderzoeksgroep een stage willen lopen.", met alle daarbij horende formaliteiten. De reactie kwam binnen een paar minuten: "Hi Wilbert, wat leuk! Kom maar eens op de koffie. Groetjes! Sjaak". Deze ene e-mail heeft mijn leven ingrijpend veranderd en was het begin een prachtig wetenschappelijk avontuur: vanuit het NKI naar Cancer Research UK in Cambridge Engeland, terug naar het NKI en nu hier voor u, orerend aan de TU Eindhoven.

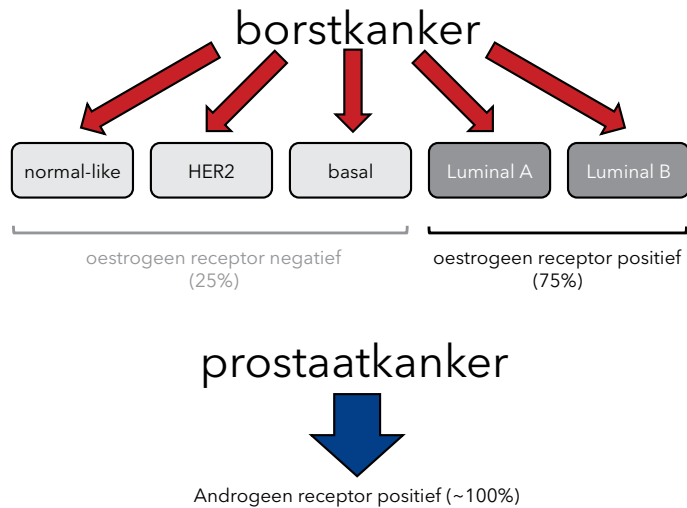
## De ziekte

Het overlijden van mijn moeder aan borstkanker was voor ons gezin een enorme klap. En hoe triest ons afscheid ook was, haar verhaal als patiënt was niet uniek. Ieder jaar krijgen inmiddels 15.000 vrouwen in Nederland de diagnose borstkanker, wat betekent dat er aan het einde van mijn betoog ergens in Nederland weer twee nieuwe patiënten zijn bijgekomen. Ook overlijden er in Nederland alleen al jaarlijks meer dan 3000 vrouwen aan de gevolgen van de ziekte. Gelukkig is er ook goed nieuws te melden: hoewel het aantal nieuwe diagnoses ieder jaar verder toeneemt, neemt het aantal sterfgevallen in de tijd juist af (Figuur 1). Kortom: de innovaties en al het onderzoek werpen hun vruchten af, met als gevolg een betere behandeling en een grotere overlevingskans voor de patiënt.



Figuur 1. De incidentie van (blauw) en overleving na (rood) borstkanker of prostaatcancer in Nederland. Bron: Nederlandse Kankerregistratie (NKR), IKNL.

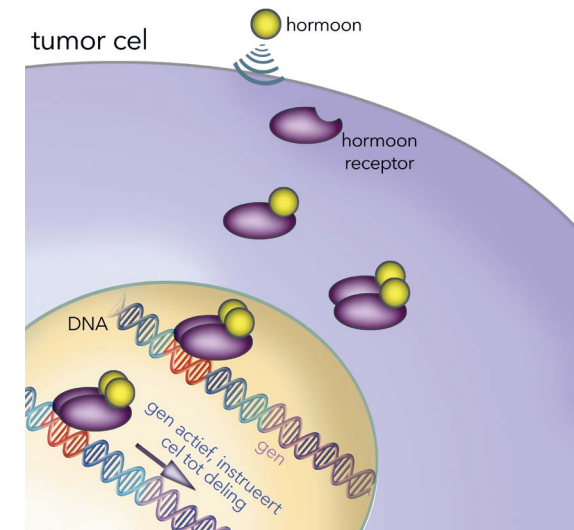
De verbeterde prognose van de borstkankerpatiënt over de afgelopen jaren is niet toe te dichten aan één specifieke ontdekking, maar is een opeenstapeling van allemaal losse ontwikkelingen die samen de overlevingskans van de patiënt in 40 jaar tijd hebben verhoogd van 60% naar boven de 90% vandaag de dag. Een grote rol in deze verbeterde behandeling is toe te dichten aan één specifiek eiwit: de oestrogenreceptor. Deze oestrogenreceptor wordt een van de twee meest belangrijke begrippen van het komend uur, dus ik raad u aan het woord goed op te slaan. Oestrogenreceptor.



Figuur 2. Bij borstkanker zijn er verschillende 'subtypes' of soorten tumoren ontdekt, waarvan er twee hormoongevoelig zijn. Bij prostaatankanker zijn vrijwel alle tumoren hormoongevoelig.

Het zit zo: borstkanker is een verzameling van verschillende soorten kanker, die vooral gemeen hebben dat ze in de borst ontstaan. En net zozeer als dat u niet hetzelfde bent als de persoon naast u, zijn tumoren die ontstaan in de borst ook vaak totaal verschillend. We zijn met z'n allen bijvoorbeeld onder te verdelen in mannen en vrouwen, wetenschappers en niet wetenschappers of toehoorders en ondergetekende. Borstkankers zijn ook op meerdere manieren onder te verdelen in kleinere groepen van tumoren die meer op elkaar lijken. Ruwweg is borstkanker onder te verdelen in vijf verschillende soorten groepen, die zich zowel biologisch als klinisch verschillend gedragen [1] (Figuur 2). Deze vijf verschillende groepen noemen we de 'intrinsieke subtypen van borstkanker'. Twee van deze groepen of 'subtypen' bevatten een eiwit in de tumorcel dat we de oestrogeenreceptor noemen. Waarom die oestrogeenreceptor zo belangrijk is, komt straks aan de orde. Nu lijkt overigens twee van de vijf subtypen niet veel, maar het is goed te beseffen dat niet alle soorten borstkanker even vaak voorkomen: Deze twee 'subtypen' vertegenwoordigen samen zo'n 75% van alle borstkankers. En in absolute aantallen betekent dit ook, dat de meeste patiënten die overlijden aan borstkanker, overlijden aan de gevolgen van een oestrogeenreceptor-positieve tumor.

Waarom is die oestrogeenreceptor dan zo relevant? De oestrogeenreceptor werkt als een soort antenne in de cel, die meet of er oestrogeen aanwezig is. Zo ja, dan wordt de oestrogeenreceptor hierdoor actief. Het oestrogeen wordt via het bloed door het hele lichaam rondgepompt en is ontzettend belangrijk voor het normale functioneren van ons lichaam, zowel bij mannen als bij vrouwen. Zonder het hormoon oestrogeen zou ons lichaam zich niet goed kunnen ontwikkelen, zouden onze moeders onvruchtbaar zijn geweest en zouden we dus ook geen van allen geboren zijn. Best een belangrijk goedje dus. Echter, dit hormoon heeft ook een schaduwzijde: de normale hormonale biologie van de oestrogeenreceptor wordt door de tumorcel als het ware gekaapt. Wanneer de oestrogeenreceptor door het hormoon wordt geactiveerd, gebruikt de tumorcel aanwijzingen van dit eiwit om zich ongeremd te vermenigvuldigen en uiteindelijk uit te groeien tot een dodelijke ziekte (Figuur 3). Omdat de tumorcel compleet verslaafd is aan deze hormonen, geeft dit ook gelijk zijn zwakte bloot. Of, op z'n Cruiffiaans: "Elk nadeel heb z'n voordeel." Want wanneer je deze hormonen blokkeert, dan is de verslaafde tumorcel compleet hulpeloos en niet meer in staat verder door te groeien. De oorzaak-gevolgrelatie tussen hormonen en borstkanker is geen nieuwe ontdekking en werd in 1896 voor het eerst beschreven door George Beatson in het nog steeds



Figuur 3. De hormonale signaleringsroute in borst- en prostaatankanker. Hormonen worden binnen in de tumorcel gebonden aan het hormoon-bindend eiwit: de hormoon receptor. Deze bindt vervolgens aan het DNA en activeert genen die de cel instrueert tot vermenigvuldiging en tumorgroei.

gerenommeerde tijdschrift 'The Lancet' [2]. In deze publicatie beschrijft hij dat het verwijderen van de eierstokken bij borstkankerpatiënten met uitgezaaide ziekte, de tumor liet verdwijnen. Deze ontdekking heeft het hele onderzoeksveld en de klinische praktijk gerevolutionariseerd en heeft de basis gevormd voor hormonale behandeling bij borstkanker. Beaton had hiervoor wat mij betreft absoluut de Nobelprijs moeten krijgen.

Eerder vertelde ik u dat borstkanker een verzameling is van vijf verschillende soorten ziekten, waarvan er twee afhankelijk zijn van het hormoon oestrogeen om te kunnen groeien. Bij prostaatkanker, de mannelijke tegenpool van borstkanker, is dit verhaal een stuk eenvoudiger. Bij prostaatkanker zijn namelijk vrijwel alle tumoren verslaafd aan een hormoon, maar wel een ander hormoon: testosteron (Figuur 2). U weet wel, het hormoon dat we de schuld geven bij verkeersruzie, jeugdpuistjes en ongecontroleerde haargroei op vaak onwenselijke plekken. Testosteron bindt aan het eiwit 'androgenreceptor'. Net zoals bij borstkanker, kaapt ook prostaatkanker de hormonale signaleringsroute, wat op zijn beurt de tumorcellen instrueert tot ongeremde vermenigvuldiging en groei. Zo'n 50 jaar na de ontdekking van Beatson, liet Charles Huggins eigenlijk vrijwel hetzelfde concept zien, maar nu bij prostaatkanker: hij verwijderde de testes van honden en mannen met prostaatkanker, wat de tumor deed verdwijnen [3]. Dit werk werd gepubliceerd in het iets minder gerenommeerde maar nog steeds toonaangevende tijdschrift 'Cancer Research', waarvoor Huggins in 1966 wél de Nobelprijs kreeg.

Dus het verwijderen van hormonen onderdrukt de groei van kankercellen. Toch houdt het verhaal hier niet mee op, want anders hadden we immers geen uitgebreid wetenschappelijk onderzoek meer nodig gehad naar dit type tumoren en zou iedere patiënt met een eenvoudige hormonale therapie genezen kunnen worden. Waar zit dan het probleem? Eerder gaf ik aan dat borstkanker een verzameling is van verschillende soorten ziekten en dat is bij prostaatkanker uiteindelijk ook het geval. Immers, iedere tumor is uniek en heeft binnen de patiënt zijn eigen unieke evolutionaire weg afgelegd om uiteindelijk een kankercel te worden. En helaas reageert niet iedere tumor op de behandeling, zoals ik al eerder heb gemeld voor borstkanker. Ook bij prostaatkanker is nog veel winst te behalen. Van de 11.000 patiënten die ieder jaar in Nederland de diagnose prostaatkanker krijgen, overlijden er jaarlijks 2800 aan de ziekte (Figuur 1). En dat, terwijl ze toch echt vrijwel allemaal hormonaal behandeld worden.

Kortom: hormonale therapiën zijn zowel bij borstkanker als prostaatkanker uiterst succesvol en kunnen terecht gezien worden als de grootste succesverhalen van doelgerichte behandeling binnen de oncologie. Maar we zijn we er zeker nog niet. De meest voor de hand liggende vraag is dan ook: waarom reageren sommige tumoren wel en andere juist niet op de therapie? Een volledig antwoord op deze vraag kunnen we op dit moment helaas nog niet geven. Hierover later meer. Bij ongevoeligheid voor hormonale therapie is het van groot belang te beseffen dat we deze ongevoeligheid pas jaren later opmerken, namelijk op het moment dat de tumor uiteindelijk terugkomt in de vorm van een metastase of uitzaaiing; een fase van de ziekte waarin genezing eigenlijk niet meer haalbaar is. Wanneer we erachter komen dat de therapie niet heeft gewerkt, zijn we dus in feite te laat en is de patiënt eigenlijk niet meer te genezen.

Bij de behandeling van borstkanker en prostaatkanker, en met het besef dat iedere tumor uniek is, rijst dus de vraag: welke patiënt kan je nu het beste op welke manier behandelen? Deze vraag wordt steeds relevanter, aangezien het aantal beschikbare medicijnen en behandelingen steeds groter wordt, terwijl de ouderwetse medicijnen ook nog steeds ontzettend goed zijn en in veel gevallen genezing geven. Behandeling op maat, gefundeerd op de biologische kennis van de tumor, is een cruciale stap om de arts in staat te stellen de meest veelbelovende behandeling te kiezen.



## De zoektocht naar voorspelling

Sinds het begin van mijn promotietraject in de onderzoeksgroep van Rob Michalides op de afdeling tumorbiologie van het NKI tot aan de dag van vandaag, staat er één vraag centraal in mijn onderzoek: welke patiënt heeft de meeste baat bij welke behandeling? Of eigenlijk beter geformuleerd: welke biologische eigenschappen van een tumorcel maken deze gevoelig of ongevoelig voor een bepaald medicijn? En wanneer deze eerste vraag beantwoord is, volgt direct de logische tweede vraag: hoe zouden we deze kennis klinisch toe kunnen passen?

Een paar jaar geleden was ik in mijn ouderlijk huis in Putten een kastje aan het opruimen, samen met mijn vader. Ergens onderin een lade van het kastje kwam ik een oud briefje tegen. 'Tamoxifen' stond erop geschreven, in het handschrift van mijn moeder. Ik weet niet of ze ook daarwerkelijk tamoxifen heeft gekregen; het medicijn is pas jaren na mijn moeders diagnose opgenomen in de richtlijnen voor de behandeling van de ziekte. Daarbij weet ik ook niet in welke patiëntengroep ze zou zijn gevallen: de patiëntengroep die baat zou hebben gehad bij tamoxifen of in de groep waarbij de tumor ongevoelig is voor tamoxifen? Wel is duidelijk dat ongevoeligheid voor hormonale therapie een groot klinisch probleem is. En dat bij veel patiënten, na jaren van hormonale behandeling, de tumor alsnog terugkeert in de vorm van een dodelijke metastase, waarvoor genezing meestal niet meer haalbaar is. Hoe bepaal je, of idealiter, hoe voorspel je of een tumor gevoelig of ongevoelig is voor hormonale therapie zoals tamoxifen?

In kankeronderzoek hebben we het vaak over 'biomarkers'. Dit zijn bepaalde waarden die je kunt meten in de tumor, in het gezonde weefsel of in het bloed van de patiënt, waarmee je bijvoorbeeld iets kunt zeggen over ziekteverloop of kunt voorspellen of een medicijn gaat werken of juist niet. Bij borstkanker en prostaatkanker zijn veel biomarkers ontwikkeld, die bedoeld zijn om het ziekteverloop te voorspellen, te meten of de tumor nog weg blijft na eerste behandeling of soms om het succes van een medicijn te kunnen voorspellen. Voor het aanbieden van een 'behandeling op maat', zijn biomarkers volstrekt onmisbaar.

In de afgelopen jaren heeft ons team meerdere nieuwe biomarkers gevonden. In samenwerking met de onderzoeksgroep van Sabine Linn en collega's van het ErasmusMC hebben we een set genen gevonden in primaire borstkanker,

waarmee voorspeld kan worden of de uitgezaaide ziekte, die zich jaren later kan ontwikkelen, op hormonale therapie zal gaan reageren [4]. Ook bij prostaatkanker hebben we een nieuwe biomarker gevonden van negen genen, waarmee de prognose van de patiënt en mogelijk gevoeligheid voor hormonale therapie kan worden voorspeld [5]. Voor deze laatstgenoemde biomarker hebben we inmiddels financiering voor een onderzoeksproject vanuit OncoCode Instituut mogen ontvangen om dit door te ontwikkelen tot een klinische test. Toch blijkt de doorontwikkeling van wetenschappelijke biomarkers naar de kliniek alles behalve eenvoudig.

Een simpele zoektocht op Pubmed - zeg maar de Google van de wetenschap - naar 'biomarker' en 'borstkanker' of 'prostaatkanker' geeft zo'n 40.000 zoekresultaten, waarvan tot op heden misschien 0,1% de weg naar de kliniek heeft gevonden. Dat klinkt vrij deprimerend, niet? Gelukkig is het volledige verhaal minder negatief en beschrijven echt niet al die 40.000 artikelen ook daadwerkelijk nieuwe biomarkers. Dit neemt alsnog niet weg dat we er als onderzoeksveld nu niet echt heel goed in blijken te zijn om nieuwe bevindingen ook daadwerkelijk naar de kliniek te brengen. Hoe kan dit toch?

Hier zijn waarschijnlijk meerdere redenen voor. Ten eerste wordt een ontdekking vaak hoger wetenschappelijk aangeschreven dan een toepassing. Terwijl de toepassing juist levens kan redden. De eerste Nobelprijs voor een vervolgonderzoek moet nog worden uitgereikt, en zal naar alle waarschijnlijkheid nooit komen. Of zoals de voormalige medisch directeur van het Antoni van Leeuwenhoek Sjoerd Rodenhuis me op het hart drukte tijdens mijn sollicitatiegesprek voor de functie van groepsleider (waarbij hij waarschijnlijk mijn beweegredenen en motivatie wilde testen): "Weet je zeker dat je translationeel onderzoek wilt gaan doen? Je kunt je wetenschappelijke impactfactor ongeveer delen met een factor twee". Daarnaast is het vaak uitdagender financiering te vinden voor validatie-studies, mede omdat je op het kopje 'novelty' of 'vernieuwend' nu eenmaal laag scoort bij de beoordeling van een validatiestudie.

Toch is vervolgonderzoek richting klinische implementatie een cruciale stap in oncologisch onderzoek en is dit naar mijn mening zelfs een grote maatschappelijke verantwoordelijkheid die we simpelweg moeten nemen als wetenschappers. Voor het overgrote deel worden we immers gefinancierd vanuit publiek geld. Daarnaast zijn wij wetenschappers ook mensen en hebben wij ook dezelfde droom als de rest van de maatschappij waar we middenin staan: een wereld waarin niemand meer overlijdt aan kanker. Gelukkig wordt dit besef steeds breder gedragen en worden er steeds meer financiële middelen vrijgemaakt om na de initiële



ontdekking de resultaten een stap verder te brengen richting de patiënt. Ook is er in het vakgebied en zeker ook binnen het NKI waardering voor deze translationele activiteiten met een groot klinisch en maatschappelijk besef, en speelt ook het nieuwe nationale kankerinstituut Oncode Instituut een belangrijke rol in de vertaalslag van fundamentele biologische concepten naar de patiënt.

Een andere uitdaging met het vertalen van onze bevindingen naar de kliniek, ligt in de beperkte beschikbaarheid van modelsystemen waarmee we de hormonale tumoren (borstkanker, prostaatkanker) goed kunnen bestuderen in het lab. Vaak worden er voor onderzoek muizen gebruikt. Echter, muizen en hormonale tumoren zijn geen *match made in heaven* en het overgrote merendeel van de genetisch gemodificeerde muismodellen van borstkanker en prostaatkanker is hormoon-onafhankelijk. Als 'werkpaarden' bij onderzoek naar dit type tumoren worden daarom cellijnen gebruikt. Dat zijn tumorcellen die ooit geïsoleerd zijn vanuit een patiënt en vaak al tientallen jaren in het lab in leven worden gehouden. Nu hebben we al niet zo heel veel verschillende cellijnen tot onze beschikking, maar mogelijk nog ernstiger is dat ze ook niet erg divers gebruikt worden. Ongeveer 90% van de wetenschappelijke literatuur met betrekking tot borstkanker wordt gedomineerd door één enkele cellijn: MCF-7. Er zijn nogal wat verontrustende feiten te noemen over deze MCF-7 cellijn. Ze hebben ergens tussen de 60 en de 80 chromosomen, afhankelijk van welke variant MCF-7 je hebt, terwijl normale menselijke cellen maar 46 chromosomen hebben. Daarnaast heeft die MCF-7 cel zijn eigen evolutie doorgemaakt en blijken er per lab veel verschillende varianten van die cellijn te zijn ontstaan, die zich vaak totaal verschillend gedragen [6]. Als laatste komt deze MCF-7 cellijn vanuit een borstkanker die was uitgezaaid naar het longvlies, terwijl we op basis van deze cellen vaak uitspraken doen over de biologie van de primaire tumor.

Met al deze bijzonderheden en eigenaardigheden van MCF-7 cellen, vraagt u zich vast af: 'Waarom zou je deze cellen in vredesnaam nog blijven gebruiken?' De reden hiervoor is vrij simpel: veel concepten zoals gevonden in MCF-7 cellen, maar ook in andere cellijnen, blijken verbazingwekkend goed te vertalen naar de patiënt. Ik zal dit uitleggen aan de hand van een voorbeeld. In het jaar 2000 werd een artikel gepubliceerd in het wetenschappelijk tijdschrift *Nature*, dat het onderzoeksveld volledig heeft veranderd. In dit onderzoek, met als eerste auteurs Charles Perou en Therese Sørlie, werden de eerder genoemde 'moleculaire subtypen' van borstkanker voor het eerst beschreven [1]. Dit onderzoek liet zien dat borsttumoren die pathologisch verschillen, ook biologisch en genetisch totaal verschillend zijn. Zo bleken er hele specifieke sets van genen actief en bepalend voor

deze verschillende soorten borstkanker. Net zoals een labjas een wetenschapper verraad, of een 'klusbus' een bouwvakker. Hormonale borsttumoren waren allemaal positief voor - niet geheel verbazingwekkend - de oestrogeenreceptor, maar ook voor genen waarvan we toen nog niet echt de functie begrepen, zoals bijvoorbeeld FOXA1. Nu bijna 20 jaar later, weten we dat veel van deze 'hormonale borstkanker-definiërende genen' noodzakelijk zijn voor de functie van de oestrogeenreceptor. In 2005 heeft Jason Carroll gepubliceerd dat FOXA1 absoluut cruciaal is voor de activiteit van de oestrogeenreceptor in MCF-7 cellen [7]. Daarnaast hebben wij vorig jaar beschreven dat uitgezaaide borsttumoren die ontstaan na jarenlange hormonale behandeling, vaak FOXA1 zijn kwijtgeraakt en hiermee ongevoelig zijn geworden voor de therapie [8]. En wat blijkt nu: vrijwel alle genen die we de afgelopen decennia een voor een als cruciale onderdelen van een functioneel oestrogeenreceptor DNA complex hebben kunnen definiëren in MCF-7 cellen, bleken in het jaar 2000 al in die lijst van 'hormonale borstkankergenen in menselijk weefsel' van Charles Perou en Therese Sørlie te staan.

Natuurlijk is het geruststellend dat we via twee onafhankelijke routes - klinische genetica aan de ene kant en genetisch onderzoek in cellijnen aan de andere kant - exact dezelfde concepten en wetmatigheden vinden. Toch ben ik van mening dat we grote kansen hebben laten liggen en het onderzoeksveld veel sneller kan gaan wanneer onderzoekers en artsen beter met elkaar communiceren en samenwerken. Immers, het besef dat deze 'hormonale borstkankergenen' ontdekt in het jaar 2000, in sommige gevallen pas 10 jaar later worden onderzocht in de context van oestrogeenreceptorbiologie, duidt op een gemiste kans. Dit is ook waar translationeel kankeronderzoek een grotere rol zou moeten innemen. Vaak wordt dit translationeel onderzoek gedefinieerd als de vertaling van celbiologische en fundamentele concepten naar de kliniek. Echter, bovenstaand voorbeeld laat ook zien dat translationeel onderzoek een sleutelrol inneemt de andere kant op, waarbij klinische observaties eerder worden onderzocht en klinisch relevante ontdekkingen eerder systematisch worden bestudeerd als mogelijke belangrijke factoren in de biologie van de kanker (Figuur 4).



Figuur 4. Translationeel onderzoek fungeert als brug tussen fundamenteel en klinisch onderzoek.

Dus de arts en de onderzoeker moeten meer met elkaar praten. Hoe krijgen we dat voor elkaar? Een manier is het faciliteren van samenwerkingsverbanden tussen artsen en onderzoekers, maar denk ook aan het stimuleren van spontane ongeplande interacties met simpele zaken zoals een strategisch geplaatste koffiemachine of een informele vrijdagmiddagborrel. Deze en andere strategieën zijn binnen het NKI van kracht om ervoor te zorgen dat de arts en de wetenschapper elkaar beter weten te vinden.

## Het toeval als motor van innovatie

*Serendipity* of 'een gelukkig toeval' is een krachtig wapenfeit in de wetenschap. In 1928 ontdekte Alexander Fleming penicilline, een van de grootste medische doorbraken van de 20e eeuw. Deze ontdekking deed hij eigenlijk toevallig, terwijl hij de bacterie stafylokokken bestudeerde [9]. Toen hij terugkwam van een korte vakantie, bleek in één van zijn kweekschalen een schimmel te zijn gegroeid, die naar alle waarschijnlijkheid naar binnen was gekomen waaien. Die schimmel kon niet alleen prima groeien tussen die bacteriën, maar bleek ook alle bacteriën in de buurt te doden. Fleming concludeerde dat de schimmel een stof zou hebben uitgescheiden die de bacteriën doodt. Deze stof zuiverde hij op en noemde hij penicilline.

Een ander veelzeggend voorbeeld van *serendipity* in de wetenschap, is een onderzoek naar de minimale helderheid in de lucht, dat uitgevoerd werd om de Melkweg beter te begrijpen. Een constante ruis in de metingen van de radiotelescoop bemoeilijkte de observaties. Een artikel van Robert Wilson en Arno Penzias uit 1965 beschrijft alle stappen die ondernomen zijn om deze ruis uit de radiotelescoop te halen, waaronder het verwijderen van duivenpoep op de antenne [10]. Tevergeefs. Die irritante ruis was en bleef aanwezig. Rond diezelfde periode formuleerde de fysicus Robert Dicke een theorie, die inhield dat als er ooit een Big Bang zou zijn geweest, we daar nu nog steeds de 'echo' van zouden moeten kunnen detecteren in de vorm van een achtergrond-straling [11]. Om een lang verhaal kort te maken: deze ruis in de radiotelescoop bleek inderdaad niet aan de duivenpoep te liggen, maar was toe te dichten aan het ontstaan van het universum.

Wat hebben deze twee voorbeelden met elkaar gemeen? Ten eerste: beide ontdekkingen worden gezien als grote wetenschappelijke doorbraken en zijn met een Nobelprijs beloond. Ten tweede: in beide studies was de eigenlijke ontdekking niet het doel van het onderzoek, maar een 'bijvangst'. Fleming dacht echt niet op een morgen: "Zo, laat ik nu eens het allereerste antibioticum ontdekken", toen hij zijn bacteriekweek opstartte. En zowel Wilson als Penzias hebben naar alle waarschijnlijkheid niet gedacht: "Laten we met deze radiotelescoop en het verwijderen van de vogelpoep vandaag maar eens experimenteel bewijs voor het begin van het universum gaan leveren."

Ik zelf zie het zo. Voor de echte grote doorbraken heb je twee cruciale ingrediënten nodig:

1. een toevalsbevinding die niemand zag aankomen en
2. de juiste persoon, die de waarde van deze toevalsbevinding herkent en ziet wat deze eigenlijk betekent.

De voorbeelden die ik zojuist gaf, geven wat mij betreft ook het belang van *curiosity-driven-science* aan, waarbij niet het doel zelf, maar nieuwsgierigheid naar het onbekende dé motor is van innovatie en grote wetenschappelijke doorbraken. En hoewel projectgebonden onderzoeksfinanciering essentieel en belangrijk is, moeten we niet het grote belang van vrij te besteden onderzoeksgelden vergeten. Oncode Instituut zet hier sterk op in en de niet-projectgebonden structuur van dit nieuwe instituut vervult hiermee een ontzettend belangrijke wetenschappelijke en maatschappelijke rol. Pas wanneer je niet weet wat je gaat vinden, kun je alert zijn op de nieuwe grote doorbraak. Of zoals Einstein het pakkend stelde *"If we knew what it was we were doing, it would not be called research, would it?"* Nu ben ik het daar niet volledig mee eens, omdat validatiestudies net zozeer onderzoek zijn en translationeel en klinisch onderzoek bovendien essentiële stappen zijn in de wetenschappelijke route van fundamentele resultaten naar de patiënt, maar Einstein had wel een punt.

Een vergelijkbaar toeval met enorme consequenties was de ontwikkeling van een van de allereerste en mogelijk de meest succesvolle *targeted therapies* in de oncologie: tamoxifen. Ik heb dit medicijn eerder al even genoemd. Tamoxifen bindt aan de oestrogeenreceptor, voorkomt dat oestrogeen bindt aan de receptor en blokkeert de functie van de oestrogeenreceptor. Hiermee wordt de tumorgroei geremd.

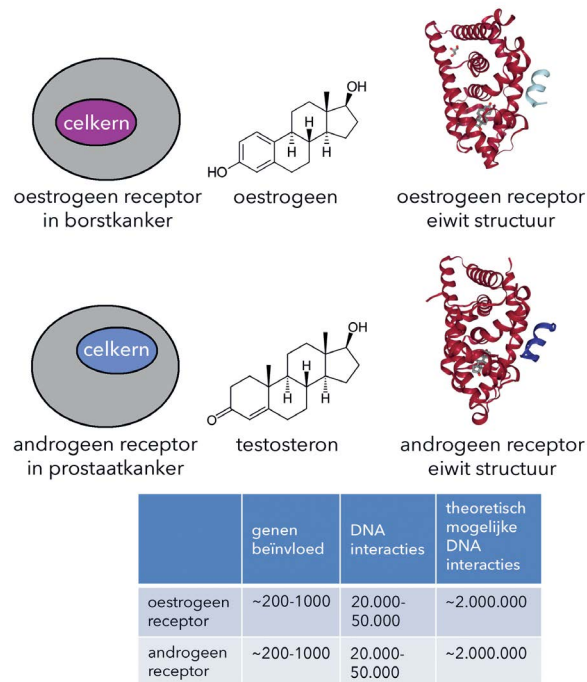
Tamoxifen is oorspronkelijk niet ontwikkeld als een borstkanker medicijn. De basis van dit medicijn lag in de ontwikkeling van de *morning after* anticonceptiepil. In 1962 werd ICI-46474, inmiddels bekend als tamoxifen, ontwikkeld als oraal beschikbare anticonceptiepil [12]. Nu bleek dit goedje uitstekend te werken als anticonceptie bij ratten, maar stimuleerde het juist de eisprong bij mensen. En dat is niet handig voor een anticonceptiepil. Vanwege de bekende connectie tussen hormonen en borstkanker, zoals beschreven door de eerdergenoemde George Beatson, wilde de verantwoordelijk chemicus van tamoxifen, Arthur Walpole, dit middel testen bij borstkanker. Het management van zijn bedrijf zag hier echter weinig brood in; er was toentijdertijd weinig interesse in onderzoek naar kanker-

geneesmiddellen. Pas nadat Warpole dreigde met ontslag, stemde de directie in en werd de eerste klinische studie met tamoxifen gestart. En met succes. Tamoxifen wordt nog steeds ieder jaar aan honderdduizenden patiënten wereldwijd voorgeschreven bij oestrogeenreceptor-positieve borstkanker. Het is moeilijk in te schatten hoeveel borstkankerpatiënten zijn genezen mede door het gebruik van tamoxifen, maar het kunnen er met gemak miljoenen zijn. En dat is niet slecht voor een mislukte *morning after* pil.

Geïnspireerd op deze verhalen, zijn we sinds een aantal jaar in mijn lab de bredere toepasbaarheden van hormonale therapieën aan het testen. Hiermee zoeken we eigenlijk de toevalligheden doelbewust op. Zou het kunnen zijn dat een hormonale therapie die is ontwikkeld voor de ene type kanker ook een directe toepassing kan hebben bij een andere soort? De eerste resultaten zijn hoopgevend en hebben de potentie een van onze eerste bevindingen te zijn die het daadwerkelijk gaat redden tot in de kliniek.

## Wat als de hormonale therapie niet werkt?

Zoals ik eerder aangaf, wordt hormonale therapie voorgeschreven aan patiënten met borstkanker en prostaatkanker. Toch overlijden er ieder jaar duizenden patiënten in Nederland alleen al aan deze ziektes, aan de gevolgen van een uitzaaiing of metastase die uitgroeit ondanks de therapie. In dit geval spreken we over ongevoeligheid of resistentie tegen de therapie. Wat is de basis van deze ongevoeligheid of resistentie? Borstkanker en prostaatkanker lijken ontzettend veel op elkaar en kunnen bijna gezien worden als twee vrijwel identieke tumortypes in twee verschillende organen en verschillende seksen (Figuur 5).



Figuur 5. Er zijn grote overeenkomsten tussen oestrogeenreceptor functie in borstkanker enerzijds, en androgeen receptor functie in prostaatkanker anderzijds.

Bij prostaatkanker weten we al jaren dat mutaties in het androgeen receptor-gen erg vaak voorkomen. Gek genoeg bleek dit vrijwel niet voor te komen bij borstkanker en de consensus was dat hormonale resistentie door mutaties in het oestrogeenreceptor-gen niet klinisch relevant zijn. Oké, bij een extreem klein percentage patiënten wordt een activerende mutatie in het oestrogeenreceptor-gen beschreven. En dezelfde mutatie werd stilzwijgend al jaren gebruikt in eiwit-structuurstudies (een beetje weggemoffeld in de *materials & methods*-sectie), omdat het eiwit daar stabiel van wordt.

Later bleek dat we al die jaren naar de verkeerde fase van de ziekte hadden gekeken! Want hoewel borstkankerpatiënten die overlijden aan de ziekte, sterven als gevolg van de uitzaaiing, werd genetisch en biologisch onderzoek bij borstkanker tot een aantal jaar geleden vooral gericht op het materiaal dat we tot onze beschikking hadden: de primaire tumor. Pas toen we gingen kijken naar de uitgezaaide borsttumoren die zich hadden ontwikkeld na jaren blootstelling aan hormonale therapie, kwamen allemaal resistentie mechanismen naar boven die ook celbiologisch te valideren waren, waaronder de bovengenoemde mutaties in het oestrogeenreceptor-gen. Tot de dag van vandaag weten we niet alle mechanismen van therapieresistentie bij borstkanker en prostaatkanker. Het onderzoek binnen mijn team zal hier de komende jaren dan ook sterk op focussen, met het doel beter te begrijpen wat de biologische basis is van de therapieresistentie en hoe deze kennis weer kan worden toegepast met een behandeling op maat voor deze patiënt. Inderdaad: het fundament van maatwerk.

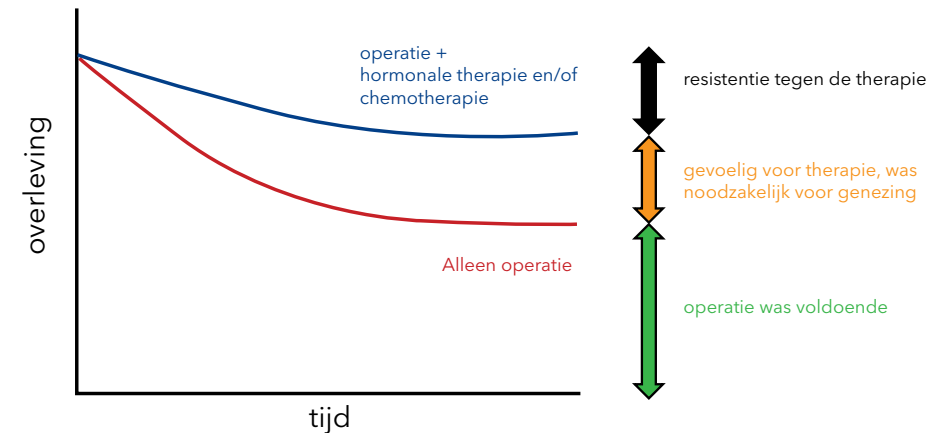
Dus om de mechanismen van ongevoeligheid tegen hormonale therapie beter te begrijpen, is het bestuderen van behandeling-resistente tumoren een essentiële stap. Dit geeft wel een direct ethisch probleem. Hoewel het afnemen van tumor-materiaal uit metastasen wetenschappelijk van onschatbare waarde is, heeft de patiënt hier zelf niet altijd wat aan. En wanneer het klinisch nut van de ingreep klein is voor de patiënt, wie gaat die ingreep dan betalen? Een oplossing voor dit probleem kan mogelijk gevonden worden in *drug repurposing projecten* zoals de DRUP-studie, geleid door Emile Voest, die de medicijnkeuze baseert op de specifieke DNA-mutaties die gevonden worden in de metastase van de patiënt. Met de continue daling van de kosten in DNA-mutatieanalyse van de tumor, verwacht ik dat binnen afzienbare tijd dit type initiatieven eerder regel dan uitzondering wordt, waarbij het mes aan twee kanten snijdt: enerzijds een op maat aangeboden behandelplan gebaseerd op de specifieke DNA-mutaties in de tumor van de patiënt en anderzijds een schat aan informatie over de tumor.

## De kunst van het weglaten

Vaak is het voor de arts kiezen tussen twee kwaden: aan de ene kant is overbehandeling schadelijk, maar aan de andere kant is het uiteraard ook schadelijk om therapie te onthouden van patiënten die de behandeling wel nodig hebben.

De meeste prostaatkankerpatiënten krijgen na de operatie geen verdere behandeling aangeboden. Dit is bij ongeveer 70% van de patiënten ook helemaal niet nodig, zij zijn na de operatie genezen. Het probleem is dat het niet eenvoudig is deze patiënten te identificeren. Eerder onderzoek van ons en anderen heeft *tools* opgeleverd waarmee patiënten met een slechte prognose kunnen worden geïdentificeerd, maar veel van deze testen zijn nog niet geïmplementeerd in de dagelijkse klinische praktijk. Omdat de meeste prostaatkankerpatiënten na de operatie geen additionele behandeling aangeboden krijgen, zou u kunnen concluderen dat onderbehandeling mogelijk een groter gevaar vormt dan overbehandeling bij prostaatkanker. Op het gebied van hormonale behandeling ben ik van mening dat dit inderdaad het geval is. Er zijn patiënten die mogelijk baat zouden hebben bij hormonale behandeling in de vroege fase van de ziekte, maar die dit momenteel nog niet aangeboden krijgen.

Bij borstkanker is echter het tegenovergestelde aan de orde. De aanpak is daar harder: het merendeel van de patiënten krijgt na de lokale behandeling, zoals operatie en bestraling, daarbovenop nog hormonale therapie en/of chemotherapie (Figuur 6). Maar heeft iedereen deze intensieve behandeling nodig? Daarop kunnen we volmondig 'nee' antwoorden. In de praktijk worden veel meer borstkankerpatiënten behandeld met zware medicijnen dan dat nodig is. Nu hoor ik u denken: "Dat moet toch slimmer kunnen?" Dat is ook zo, en dat kan ook. In 2002 is in het NKI de *70 gene profile*, beter bekend als 'Mammaprint', ontwikkeld met als doel overbehandeling bij borstkanker te verminderen [13]. Met een set van 70 genen, kan voorspeld worden of de patiënt ook zonder verdere therapie een grote kans heeft op genezing. Met de Mammaprint wordt niet alleen overbehandeling verminderd, wat de kans op secundaire tumoren vermindert en de kwaliteit van leven van de patiënt aanzienlijk verbetert, maar worden op hetzelfde moment de kosten van de gezondheidszorg verlaagd.



Figuur 6. Niet alle patiënten hebben hormonale of chemotherapie nodig om te genezen. Een groep patiënten zal al genezen door operatie alleen, terwijl bij andere patiënten de tumor resistent is tegen de therapie.

Op 28 september 2018 heeft Zorginstituut Nederland via haar website bekendgemaakt dat de Mammaprint niet in het basispakket valt. Deze visie van Zorginstituut Nederland werd eerder al uitgesproken door voorganger CVZ, die ook een negatief advies voor de Mammaprint uitbracht. CVZ stelde dat niet kon worden aangetoond dat het gebruik van de Mammaprint gezondheidswinst oplevert ten opzichte van de standaard werkwijze. Met andere woorden: CVZ had twijfels over het klinisch nut van de test.

De vraag die dan al snel op komt: wat is de definitie van 'klinisch nut'? Een verbeterde overlevingskans? Ja, dan is het zeker nuttig. Maar wordt een technologie ook nuttig genoeg gevonden, wanneer het je in staat stelt om patiënten juist een behandeling te onthouden? Immers, je geneest er niemand extra mee, maar voorkomt wel overbehandeling. En let wel, het gaat hierbij over het achterwege laten van chemotherapie. Een behandeling met veel negatieve bijeffecten, zowel op de korte als op de lange termijn. Overbehandeling maakt meer kapot dan je lief is en meer dan nodig is.

Binnen de discussie van *affordable healthcare* wordt vaak gekeken naar de directe kosten, zoals de kosten van het medicijn of de ziekenhuiskosten. Dat komt neer op alle kosten die bij het ministerie van VWS terecht komen. Echter, hierbij wordt een zeer grote kostenpost vaak over het hoofd gezien, namelijk de kosten die voor rekening komen van het ministerie van Algemene Zaken, waar het UWV onder valt.

Zolang de patiënt ziek thuis zit vanwege de behandeling of hiervan herstellende is, is zij immers niet in staat te werken. En wat denkt u van de maatschappelijke kosten voor alle mantelzorg daaromheen? Deze kosten worden niet standaard meege-nomen, maar zouden naar mijn mening een prominente rol moeten krijgen binnen de discussie over *affordable healthcare*. Gelukkig hanteren meerdere verzekeraars een coulancregeling waardoor de Mammaprint in veel gevallen wel vergoed wordt. Ik spreek hierbij de grote wens en de hoop uit dat Zorginstituut Nederland de meerwaarde van de Mammaprint in gaat zien, en zich tevens zal realiseren dat de kosten van de Mammaprint zelf in het niet vallen bij de totale kosten van over-behandeling voor de maatschappij.

De Mammaprint is uiteindelijk een prognostische *biomarker*. Het voorspelt wat het natuurlijke verloop van de ziekte is en wat er zal gebeuren wanneer je niets doet. Interessant genoeg staan dergelijke prognostische *biomarkers* onder druk. Want wat doe je met deze kennis? Zal een geanticiperde uitstekende prognose de behandelend arts – en uiteraard ook de patiënt – doen besluiten om van de behan-deling af te zien? Het is heel menselijk om iedere vorm van risico te minimaliseren, en ‘voor het geval dat’ alsnog een medicijn te nemen, ook al is de prognose nog zo goed. Echter, het argument ‘baat het niet, dan schaadt het niet’ gaat bij kanker-medicijnen niet op.

Zelf zie ik een duidelijke toegevoegde waarde van dit type *biomarkers*, omdat met behulp daarvan een betere balans tussen overbehandeling en onderbehandeling kan worden gevonden per individuele patiënt. In 2017 werd een *Grand Challenge Award* door Cancer Research UK en KWF Kankerbestrijding uitgereikt aan collega Jelle Wesseling van het NKI. Zijn onderzoek is gericht op het herkennen van de borstkankervorstadia die niet verder zullen ontwikkelen naar levensbedreigende borstkanker. Of zoals hij het zelf stelt: “wanneer kanker geen kanker is”. Dit onder-zoek zal geen invloed hebben op de overlevingskans van patiënten, maar zal wel direct van grote toegevoegde waarde zijn op een ander groot goed: kwaliteit van leven. Met minimale bijwerkingen, minimale overbehandeling en uiteindelijk ook beperkte kosten voor de maatschappij. Binnen de kostenraming van behande-lingen en het al dan niet vergoeden van een behandeling, vind ik dat deze af-weging een aanzienlijk grotere rol moet spelen dan nu het geval is.

## De route naar maatwerk

Ik heb het geluk gehad om vijf jaar mijn kamer te mogen delen met Sabine Linn en Jos Jonkers, waar ik ontzettend veel van heb geleerd tijdens de opstartfase van mijn onderzoeksgroep. Een bevlogen opmerking van de minstens zo bevlogen Sabine Linn luidt: “Als je mensen wilt genezen, moet je je studies niet beperken tot de metastase setting. In de vroege fase red je levens en bij de metastase ben je daarvoor vaak te laat.” Alleen, een lastig punt hierbij is tijd. Het testen van een medicijn in de vroege fase kost namelijk veel meer tijd dan in de fase waarin sprake is van uitgezaaide ziekte. Dat komt simpelweg doordat patiënten met uit-gezaaide ziekte meestal een slechte prognose hebben en vaak op korte termijn overlijden. Wanneer je in deze fase van de ziekte een nieuw medicijn test, weet je vrijwel zeker dat je al na een aantal jaar een antwoord hebt op de vraag of het medicijn het gewenste effect heeft. En dat vindt niet alleen de farmaceut belangrijk (een patent is immers zo verlopen), maar ook de promovendus die hierop is aan-gesteld, want die vier jaar die staat voor een promotietraject is zo voorbij en dan moet er een boekje liggen. Ook de financieringsstructuur van wetenschappelijke projecten staat zelden projecten van tien of vijftien jaar toe. Deze studies kosten vele miljoenen, omdat ze vaak veel patiënten moeten includeren om iets zinnigs over de resultaten te kunnen zeggen.

Idealiter zou je na een korte behandeling in de vroege fase van de ziekte uit-spraken willen kunnen doen over therapiegevoeligheid. Op die manier kun je veel sneller uitspraken doen en daarmee de onderzoeksresultaten sneller naar de patiënt brengen. Hoe doe je dat? Een aantal jaar geleden heeft Mitch Dow-sett, een wetenschapper in het Engelse Londen, een hele serie artikelen gepu-bliceerd over het gebruik van een pathologische kleuring van een eiwit met de weinig-zeggende naam Ki-67 [14]. Het zit zo: Ki-67 is een eiwit dat vooral te vinden is in tumorcellen die zich aan het vermenigvuldigen zijn. Het geeft daarmee een indicatie of de tumor in zijn geheel aan het groeien is. En wanneer de tumorcel-groei afneemt na een korte behandeling, dan is dat indicatief voor het succes van de behandeling. Dus wanneer je nu het medicijn geeft tussen de diagnose en de operatie in, voor een paar weken of maanden, kun je op basis van de biologische verschillen die optreden in het weefsel, iets zeggen over de groei van de tumor en dus of de therapie aanslaat of niet. Hiermee kan de duur van een klinische studie verkort worden naar enkele weken of maanden in plaats van vele jaren. Het idee



is natuurlijk prachtig, maar Ki-67 ligt ook onder vuur, mede omdat het nogal lastig blijkt om het Ki-67 signaal reproduceerbaar pathologisch te beoordelen. Daarnaast is het verschil van de beoordeling van deze kleuring tussen verschillende pathologen zo groot, dat zo'n afname in Ki-67 eigenlijk onbruikbaar wordt voor een dagelijkse praktijk [15].

Het idee van een korte behandeling tussen diagnose en de operatie zou in theorie dus wel kunnen werken, maar we hebben een betere manier nodig om te kunnen zeggen of de behandeling werkt of niet. Een harder eindpunt van therapiegevoeligheid in de vroege fase van de ziekte is PCR of *Pathological Complete Response*. Daarmee wordt een antwoord gegeven op de vraag of er nog wel tumorcellen te zien zijn na een korte behandeling tussen diagnose en de operatie. Wanneer de tumorcellen als sneeuw voor de zon verdwijnen na een korte behandeling van de patiënt, is de prognose vaak uitstekend. Een belangrijke stap hierbij is dat het Amerikaanse *Food and Drug Administration* (FDA; de regelgevende instantie die de veiligheid van medicijnen waarborgt), PCR als een officieel eindpunt accepteert voor klinische studies bij borstkanker [16]. Een kanttekening is wel dat PCR bij een relatief klein percentage van de oestrogenreceptor positieve borsttumoren wordt bereikt en hormonale borsttumoren zonder PCR alsnog gevoelig kunnen zijn voor de therapie. Het realiseren van snelle eindpunten in klinische studies is een erg positieve ontwikkeling die de route van nieuwe medicijnen letterlijk met jaren kan versnellen. Daarnaast heeft deze ontwikkeling ook een sterk versnellend effect op translationeel onderzoek en ik zou het toejuichen wanneer dit type studies eerder regel dan uitzondering wordt.

## Het beste van twee werelden: de combinatie van biologie en technologie

We zijn aangekomen bij het laatste onderdeel van onze reis: de toekomst. Ik zie ontzettend veel potentie en mogelijkheden in deze nieuwe verbinding die ontstaat met mijn benoeming: enerzijds een kankerinstituut en anderzijds een technische universiteit. Maar hoe gaat deze nieuwe verbintenis tussen de TU Eindhoven en het NKI ons gezamenlijke onderzoeksprogramma faciliteren in het realiseren van een volgende grote stap in oncologisch onderzoek? Wetenschap in het algemeen wordt sterk versneld door interdisciplinair onderzoek. En net zozeer als dat translationeel onderzoek pas echt kan gedijen wanneer arts en onderzoeker nauw samenwerken, ben ik ervan overtuigd dat innovatie enorm wordt versneld wanneer er een volledige synergie is tussen biologie en technologie. Veel technologische expertise van de TU Eindhoven heeft een uitstekende natuurlijke connectie en veel raakvlakken met oncologisch onderzoek, met name op het gebied van *chemical biology*, *computational biology* en *tissue engineering*. Binnen het NKI bestaat veel expertise op het gebied van fundamenteel, translationeel en klinisch oncologisch onderzoek, waarbij de mogelijkheden tot synergie met de TU Eindhoven evident zijn. Nieuwe chemische verbindingen vormen de basis van vrijwel ieder medicijn en door de ontwikkeling van nieuwe chemie direct in contact te brengen met de biologie en de kliniek, kunnen we elkaar enorm versterken. De eerste stappen hiermee zijn we nu al samen aan het maken, met het ontwikkelen van nieuwe strategieën om de oestrogenreceptor bij therapieresistente borstkanker te remmen. Ik ben ervan overtuigd dat dit pas het begin is.

Grote medische en wetenschappelijke doorbraken worden vaak voorafgegaan door nieuwe technologische ontwikkelingen. Recente voorbeelden hiervan zijn *DNA sequencing analyses*, *CRISPR genome editing* (Lego met DNA) en *Artificial Intelligence*. Met de korte lijnen tussen NKI en TU Eindhoven kan de stap van innovatie naar implementatie aanzienlijk worden versneld. Ik ben ervan overtuigd dat dit directe toegevoegde waarde zal hebben voor ons onderzoek en uiteindelijk voor de patiënt.

Er komen mooie tijden aan!

## Dankwoord

En nu is het hoog tijd om de mensen te bedanken die mij zo ontzettend geholpen hebben in mijn reis naar het nu.

Ten eerste wil ik het College van Bestuur van de Technische Universiteit Eindhoven danken voor het instellen van de leerstoel 'Functional Genomics in Oncology'. Ook wil ik Luc Brunsveld bedanken voor het initiëren van mijn aanstelling aan de TU Eindhoven. Ik ben ervan overtuigd dat we samen enorm mooie dingen gaan doen en ik dank je voor het vertrouwen in onze samenwerking en gecombineerde kracht. Daarnaast wil ik de Raad van Bestuur van het Antoni van Leeuwenhoek, met name voorzitter René Medema bedanken voor het mogelijk maken van deze aanstelling. Het NKI is een prachtig instituut waar onderzoek en kliniek elkaar in volle synergie vinden. Ik kan me geen mooiere plek voorstellen om ons werk te mogen doen. Dank dat ik hieraan mag bijdragen.

Sjaak Neefjes en Rob Michalides: jullie zijn - naast Andrea uiteraard - de meest toonaangevende personen in mijn carrièrepad geweest, zonder wie ik hier nooit zou hebben gestaan. Jullie steun, enthousiasme en vriendschap sinds mijn eerste stappen in de wetenschap, zijn mij erg dierbaar. Ik kijk iedere zomer weer uit naar een avondje samen dobberen in de Amsterdamse grachten en ik hoop dat jullie als wetenschappelijke vaders trots zijn vandaag.

Ook wil ik uiteraard de vele collega's van het NKI bedanken, met name Sabine Linn, André Bergman, Lodewyk Wessels en Jos Jonkers. Jullie hebben aan de wieg gestaan van mijn onafhankelijke groep in het NKI en deze zien groeien over de jaren. Dank jullie wel voor alle jaren intense samenwerking, collegialiteit en vriendschap. En het mooiste gaat zeker nog komen! André, sinds een paar jaar zijn onze onderzoeksgroepen sterker verweven, zitten we op dezelfde afdeling en delen we een kamer. We zijn een goed team!

Natuurlijk moet ik uitgebreid stilstaan bij alle mensen uit mijn team. To all the current and past members of the lab: a huge thank you all for your great science, hard work, fun, friendship and enthusiasm. Let's be clear: I am standing here thanks to you. I feel truly blessed to work with such an amazing group of people, jointly

addressing the big questions in hormone-related cancers. We, as a team, make a huge difference and I thank each one of you for making that happen. You're the best!

Natuurlijk wil ik mijn familie ook bedanken. Linda, Alex, Eduke, Lianne, Peter, Anny, Lucas, Raúl: dank voor alle steun en de altijd fijne tijd samen. Pap, ik vind het echt fantastisch dat je erbij bent vandaag!

Pepijn en Fiene: papa is nu bijna klaar met praten, zodat jullie niet meer stil hoeven te zitten en lekker kunnen spelen. Met jullie is elke dag een feestje. Lieve Andrea, vrijwel vanaf dag één van mijn promotie zijn we bij elkaar en iedere stap hebben we samen genomen. En bij iedere stap was jouw input, steun en hulp zo ontzettend belangrijk. Samen is het leven zo veel leuker, we zijn echt een geweldig team! Dankjewel voor alles.

Ik heb gezegd.

## Referenties

1. Perou, C.M. *et al.* Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* **406**, 747-752, doi:10.1038/35021093 (2000).
2. Beatson, G.W. On the treatment of inoperable cases of carcinoma of the mamma: suggestions for a new method of treatment with illustrative cases. *The Lancet* **2**, 104-107 (1896).
3. Huggins, C. & Hodges, C.V. Studies on Prostatic Cancer. I. The Effect of Castration, of Estrogen and of Androgen Injection on Serum Phosphatases in Metastatic Carcinoma of the Prostate. *Cancer research* **1**, 293-297 (1941).
4. Jansen, M.P. *et al.* Hallmarks of aromatase inhibitor drug resistance revealed by epigenetic profiling in breast cancer. *Cancer research* **73**, 6632-6641, doi:10.1158/0008-5472.CAN-13-0704 (2013).
5. Stelloo, S. *et al.* Androgen receptor profiling predicts prostate cancer outcome. *EMBO Mol Med* **7**, 1450-1464, doi:10.15252/emmm.201505424 (2015).
6. Ben-David, U. *et al.* Genetic and transcriptional evolution alters cancer cell line drug response. *Nature* **560**, 325-330, doi:10.1038/s41586-018-0409-3 (2018).
7. Carroll, J.S. *et al.* Chromosome-wide mapping of estrogen receptor binding reveals long-range regulation requiring the forkhead protein FoxA1. *Cell* **122**, 33-43, doi:10.1016/j.cell.2005.05.008 (2005).
8. Schrijver, W. *et al.* FOXA1 levels are decreased in pleural breast cancer metastases after adjuvant endocrine therapy, and this is associated with poor outcome. *Mol Oncol* **12**, 1884-1894, doi:10.1002/1878-0261.12353 (2018).
9. Fleming, A. On the Antibacterial Action of Cultures of a Penicillium, with Special Reference to their Use in the Isolation of B. influenzae. *Br J Exp Pathol.* **10**, 226-236 (1929).
10. Penzias, A.A. and Wilson, R.W. A Measurement Of Excess Antenna Temperature At 4080 Mc/s. *Astrophysical Journal Letters.* **142**, 419-421 (1965)
11. Dicke, R.H. *et al.* Cosmic Black-Body Radiation. *Astrophysical Journal Letters.* **142**, 414-419 (1965).
12. Quirke VM. Tamoxifen from Failed Contraceptive Pill to Best-Selling Breast Cancer Medicine: A Case-Study in Pharmaceutical Innovation. *Front Pharmacol.* **8**, 620, doi: 10.3389/fphar.2017.00620 (2017)
13. van 't Veer L.J. *et al.* Gene expression profiling predicts clinical outcome of breast cancer. *Nature* **415**, 530-6 (2002).
14. Chang, J. *et al.* Biologic markers as predictors of clinical outcome from systemic therapy for primary operable breast cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* **17**, 3058-3063, doi:10.1200/JCO.1999.17.10.3058 (1999).
15. Polley, M.Y. *et al.* An international Ki67 reproducibility study. *Journal of the National Cancer Institute* **105**, 1897-1906, doi:10.1093/jnci/djt306 (2013).
16. DeMichele, A. *et al.* The Neoadjuvant Model Is Still the Future for Drug Development in Breast Cancer. *Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research* **21**, 2911-2915, doi:10.1158/1078-0432.CCR-14-1760 (2015).

## Curriculum vitae

Prof.dr. Wilbert Zwart is per 1 juni 2018 benoemd tot deeltijdhoogleraar in het vakgebied Functional Genomics in Oncology aan de faculteit Biomedische Technologie van de Technische Universiteit Eindhoven.

Prof.dr. Wilbert Zwart studeerde Biologie aan de Universiteit Utrecht. In 2009 promoveerde hij Cum Laude aan de Universiteit Leiden met zijn onderzoek bij het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoek (NKI-AVL). Zijn promotieonderzoek, waarvoor hij in 2009 de NKI-AVL-prijs ontving, was gericht op het ontrafelen van de moleculaire mechanismen van hormonale therapieresistentie bij borstkanker, uitgevoerd in de onderzoeksgroepen van prof.dr. Jacques Neefjes en dr. Rob Michalides. Vervolgens vertrok hij voor zijn postdoctorale training naar het Cancer Research UK Cambridge Research Institute, waar hij de epigenetische genregulatie van borstkanker bestudeerde in de onderzoeksgroep van dr. Jason Carroll. In 2011 keerde hij terug naar het NKI-AVL en startte hij zijn onafhankelijke onderzoeksgroep, gericht op zowel fundamentele als translationele studies van hormonale borstkanker. Dit werd later uitgebreid naar prostaatkanker. Sinds 2017 is hij aangesteld als groepsleider aan het nationale fundamentele kankeronderzoeksinstituut OncoCode Institute. Zijn huidige onderzoek reikt van basale biologie van hormonale genregulatie tot aan klinische studies, gericht op het identificeren van 'biomarkers' voor therapieresistentie en het ontrafelen van de causale verbanden tussen genetische variaties, epigenetische genregulatie en hormonale signalering in kanker.

## Colofon

### Productie

Communicatie Expertise  
Centrum TU/e

### Fotografie cover

Rob Stork, Eindhoven

### Ontwerp

Grefo Prepress,  
Eindhoven

### Druk

Drukkerij Snep, Eindhoven

**ISBN 978-90-386-4767-8**  
**NUR 954**

Digitale versie:  
[www.tue.nl/oraties/](http://www.tue.nl/oraties/)

**Bezoekadres**

Gebouw 1, Auditorium  
Groene Loper, Eindhoven

**Navigatieadres**

De Zaale, Eindhoven

**Postadres**

Postbus 513  
5600 MB Eindhoven  
Tel. (040) 247 9111  
[www.tue.nl/plattegrond](http://www.tue.nl/plattegrond)

The logo for TU/e, consisting of the letters 'TU/e' in a bold, sans-serif font. The 'e' is lowercase and has a distinctive shape with a horizontal bar at the top.

**EINDHOVEN  
UNIVERSITY OF  
TECHNOLOGY**