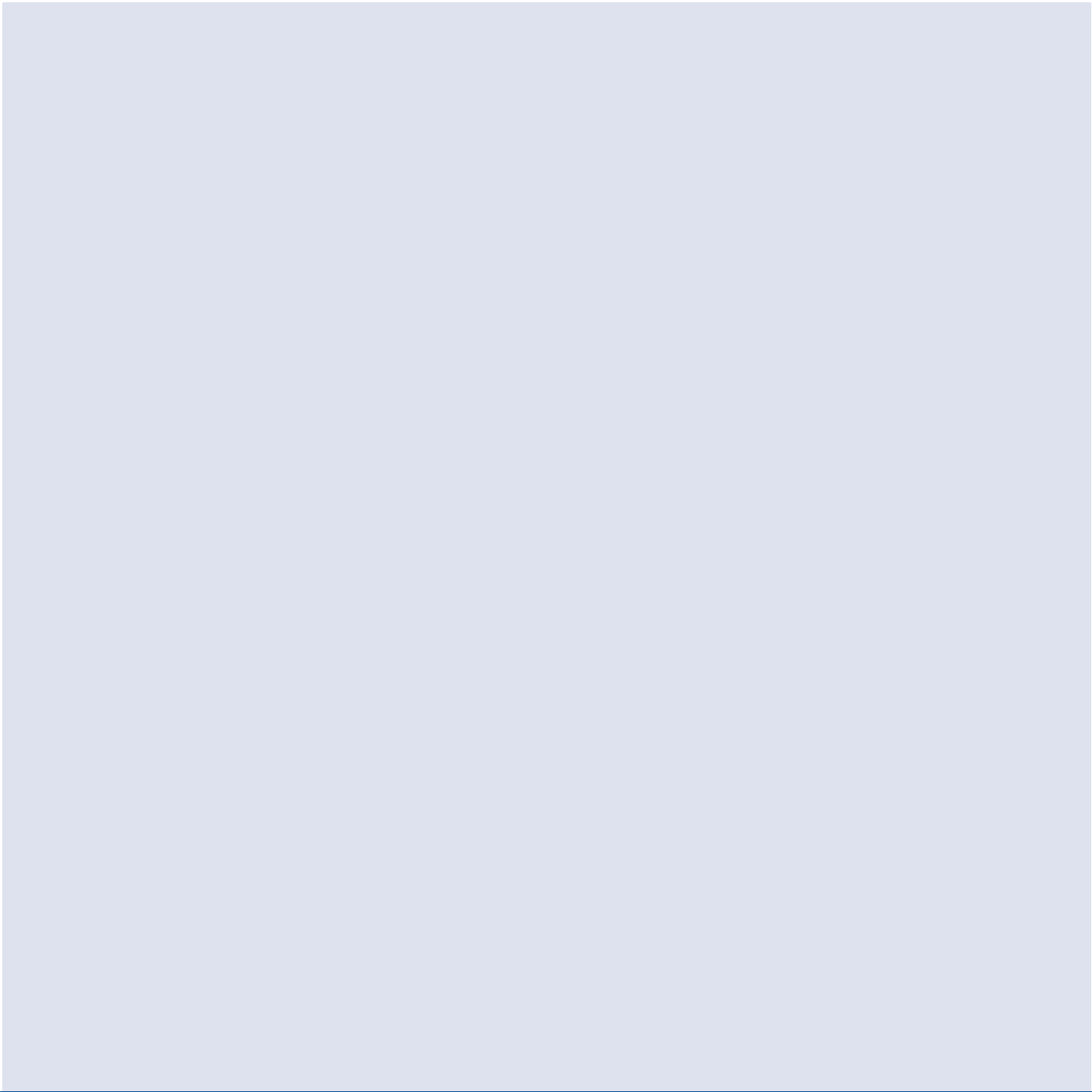


Prof. dr. P. ten Dijke

Met signaaltransductie terug in balans



Universiteit Leiden



Met signaaltransductie terug in balans

Oratie uitgesproken door

Prof.dr. P. ten Dijke

bij de aanvaarding van het ambt van hoogleraar in de
moleculaire celbiologie, in het bijzonder de signaaltransductie
aan de Universiteit Leiden
op vrijdag 30 juni 2006



Universiteit Leiden

Mijnheer de rector magnificus, zeer gewaardeerde toehoorders,

Mensen communiceren - cellen communiceren

Goede communicatie tussen mensen is van essentieel belang voor een goed functionerende samenleving. Voor het goed functioneren van elk mens afzonderlijk is het essentieel dat alle biljoenen cellen, de bouwstenen waaruit die mens is opgebouwd, ook goed met elkaar communiceren. Alle cellen moeten zich sociaal gedragen en continu contact met elkaar hebben. Ze moeten doorlopend signalen uitzenden, ontvangen en interpreteren. Elke cel heeft een functie, die de cel op de juiste manier en op het juiste moment moet vervullen. Soms, als een cel geen functie meer heeft, kan het zijn dat deze cel zich moet opofferen voor het belang van het organisme. Dit alles is een ontzettend complex, logistiek proces. Zonder dat we erbij stil staan, is dat proces continu gaande in ons lichaam.

Zonder efficiënte communicatie tussen cellen en hun omgeving zou er een volledige chaos uitbreken. Zowel positieve als negatieve signalen sturen cellulaire processen heel precies en houden ze in balans. Beide zijn nodig om een fijne regulatie te verkrijgen. We kunnen de regulatie van een cellulair proces vergelijken met het rijden in een auto. Als we in de auto alleen een gaspedaal hebben, dan maakt dit het rijden ontzettend lastig. We kunnen dan alleen maar heel langzaam rijden, want anders gebeuren er ongelukken. We kunnen niet snel anticiperen op de vele veranderingen in het verkeer, zoals bijvoorbeeld de auto van rechts waar we voorrang aan moeten verlenen. Als er in het cellulaire proces te veel stimulatie optreedt - het gaspedaal blijft steken -, of te weinig remming optreedt - een haperende rem -, dan ontstaat er disbalans. Dit kan grote gevolgen hebben, bijvoorbeeld kanker, auto-immuunziekten en osteoporose.

Signaaltransductie geeft inzicht

Dames en Heren, het doel van mijn onderzoeksveld signaaltransductie is om op moleculair niveau te begrijpen hoe cellen met elkaar communiceren. Met deze kennis kunnen we allerlei biologische processen beter begrijpen. Bijvoorbeeld hoe een embryo zich vormt uit een bevruchte eicel, hoe een huidwond geneest, maar ook hoe een tumorcel zich ongecontroleerd vermeerdert en zich verspreidt naar andere organen. Bovendien kunnen we deze kennis toepassen bij de ontwikkeling van nieuwe medicijnen om heel nauwkeurig het ontregelde proces weer terug in balans te brengen.

Door de recente ontrafeling van de genetische code van zowel de mens als andere organismen en de toepassing van geavanceerde technieken om op grote schaal de werking van genen specifiek en snel te bepalen, maakt het vakgebied van signaaltransductie momenteel een snelle ontwikkeling door. In deze publieke les zal ik het proces van cellulaire signaaloverdracht en mijn fascinatie hiervoor bespreken. Het zal u duidelijk worden wat signaaltransductie is, hoe het werkt, wat er fout kan gaan en hoe men deze kennis nu toepast bij de ontwikkeling van nieuwe doeltreffende therapieën voor kankerpatiënten.

Wat is signaaltransductie?

Onder signaaltransductie verstaan we het proces waarbij cellen signalen uit de omgeving herkennen, de manier waarop ze die signalen doorgeven binnen de cel en uiteindelijk een gedragsverandering binnen die cel bewerkstelligen. Signalen kunnen afkomstig zijn van andere cellen, maar ook licht, warmte, zout en zuur zijn signalen waarop cellen reageren.

De term signaaltransductie werd in de biologische literatuur voor het eerst gebruikt in het begin van de jaren '70.

Natuurkundigen en elektronici hadden de term al eerder gebruikt om de omzetting te beschrijven waarbij de ene vorm van energie of informatie overgaat in een andere vorm. In de biologie is de term pas in zwang gekomen nadat Martin Rodbell in 1980 een baanbrekend review publiceerde.¹ Rodbell wilde met de term signaaltransductie de gelijkenis tussen informatieverwerking van de computer en biologische systemen weergeven. In 1994 ontvingen Alfred Gilman en Martin Rodbell de Nobelprijs Geneeskunde voor hun ontdekking van G-eiwitten en hun functie bij de signaaltransductie in cellen. Hiermee heeft het Nobelcomité het grote belang van onderzoek naar signaaltransductie voor de biomedische gemeenschap onderstreept.

Het signaaloverdrachtproces

Ik zal nu een veelgebruikt signaaloverdrachtproces bespreken, waarbij de cel een eiwit uitscheidt, ook wel ligand genaamd, en daarmee het gedrag van een nabij gelegen cel beïnvloedt.

Alle cellen zijn omgeven door een celmembraan die voornamelijk bestaat uit vetmoleculen. Eiwitten zijn hydrofiel en kunnen de vetmembraan niet passeren. Hiermee hebben we een probleem: hoe wordt het signaal nu doorgegeven aan het inwendige van de cel? Dit gebeurt via eiwitten in de celmembraan, receptoren genaamd. Een gedeelte van de receptor bevindt zich buiten de cel en bevat bindingsplaatsen die passend zijn met de bindingsplaatsen op het ligand. De interactie van ligand met het extracellulaire domein van de receptor vindt zo specifiek plaats als een sleutel die in een slot past. Een ander gedeelte van de receptor ligt binnen de cel en noemen we het effectordomein. Het effectordomein heeft ofwel zélf enzymatische activiteit, of kan andere eiwitten binden die enzymatische activiteit bezitten. Het

ligandbindingsdomein en effectordomein zijn dus gescheiden door de celmembraan. De signaaloverdracht tussen die twee domeinen van de receptor vindt plaats doordat het ligand de interactie van meerdere receptoren in gang zet. Hierdoor komen de effectordomeinen van meerdere receptoren met elkaar in contact. Dit leidt dan tot een activering van het receptorenzym, dat hierna het signaal doorgeeft aan andere eiwitten. Deze geven het signaal op hun beurt weer door aan andere eiwitten. Deze moleculaire estafette wordt ook wel een signaaltransductiecascade genoemd. Vaak wordt er in deze cascades gebruik gemaakt van kinasen. Dit zijn enzymen die de inbouw van fosfaat in tyrosine-, serine- of threonine aminozuren van eiwitten katalyseren. Als gevolg van kinase-activiteit vindt er een vormverandering plaats in het eiwit dat hierdoor een interactie kan aangaan met andere moleculen. Kankercellen hebben vaak een te hoge tyrosine-kinase-activiteit. Hier zal ik later in mijn verhaal op terug komen.

Hoewel een relatief groot gedeelte van de 35.000 menselijke genen betrokken is bij signaaltransductie, is het nog steeds bijzonder dat er slechts een paar duizend genproducten zijn om alle verschillende biologische functies op te roepen en te coördineren. Dit suggereert dat signaaltransductie-eiwitten in combinatie werken met elkaar.² Regulerende eiwitten bestaan dan ook vaak uit verschillende domeinen die enzymatische activiteit bezitten of die de interactie bewerkstelligen met andere componenten, zoals andere eiwitten, vetmoleculen en DNA. Eén regulerend eiwit kan dus deel uitmaken van meerdere complexen die heel verschillende functies vervullen. Eiwitten met meerdere interactiedomeinen geven ook de mogelijkheid tot vorming van complexe netwerken, waardoor “crosstalk” tussen verschillende cascades kan plaatsvinden. In de cel zullen ten slotte verschillende signaaltransductieroutes

geïntegreerd moeten worden om op de juiste manier te reageren op een set van verschillende signalen van buiten de cel.

Het signaaltransductie-onderzoek

Vaak maken we in ons onderzoek naar signaaltransductie gebruik van diermodellen om de hypothesen te toetsen die we hebben verkregen uit resultaten met gekweekte cellen. Daarnaast maken we in samenwerking met klinische afdelingen regelmatig gebruik van patiëntmateriaal, om te kijken of de oorzaak van de ziekte te wijten is aan een ontsporing van een mechanisme dat we hebben opgehelderd. Omgekeerd gebruiken we signaaltransductie om een mechanistische invulling te geven aan resultaten verkregen uit patiëntgerelateerd onderzoek. In ons onderzoek gaan we als het ware heen en weer tussen labtafel en patiënt. Het Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC), met zowel basale en klinische groepen, is uitermate geschikt voor samenwerking in dit soort onderzoek.

Veel studies naar signaaltransductie zijn erop gericht om veranderingen in expressie van genen en eiwitten en interacties tussen signaleringscomponenten in een cel te bepalen. Traditioneel doen we dit binnen de context van één individuele signaaltransductieroute. Nieuwe technieken maken het vandaag de dag echter mogelijk om dit op grote schaal te doen en verschillende routes tegelijkertijd te bestuderen. Met behulp van zogenaamde microarrays kunnen we de expressie van heel veel genen in één experiment bepalen. En kunnen we nu snel en op grote schaal de hoeveelheid van eiwitten en samenstelling van eiwitcomplexen analyseren met proteomics, gekoppeld aan massaspectroscopie. Ook zijn er technieken ontwikkeld om de interacties tussen de componenten binnen

levende cellen te analyseren. Het uiteindelijke doel van deze systeembiologische aanpak is om alle resultaten te combineren en een integraal begrip te krijgen van hoe de cel uiteindelijk zelfs het organisme, functioneert. Binnen het LUMC hebben we toegang tot deze innovatieve technologieën. Tijdens een recente rondleiding van mijn Europese partners langs onze technologieplatforms, door waarde collega's André Deelder en Roeland Dirks, waren alle participanten enorm onder de indruk van de vele technologische mogelijkheden van het LUMC en de ambitie die ze hiermee uitstralen.

Het asociale gedrag van kankercellen

Dames en Heren, voordat ik ga bespreken hoe we signaaltransductieonderzoek kunnen vertalen in efficiëntere medicijnen voor kankerpatiënten, wil ik eerst bespreken wat de kenmerken zijn van kankercellen. Kankercellen kenmerken zich door afwijkend en asociaal gedrag.³ In tegenstelling tot normale cellen groeien kankercellen onafhankelijk van groeistimulerende factoren, zijn ze ongevoelig voor groeiremmende factoren, en groeien ze vaak over elkaar heen. Kankercellen hebben ook geleerd om geprogrammeerde celdood te omzeilen. Terwijl normale cellen doodgaan als ze beschadigd of te oud zijn, hebben kankercellen geleerd te overleven en kunnen ze zich onbeperkt vermeerderen. Deze gedragskenmerken van de kankercel zijn veelal het gevolg van specifieke veranderingen in het DNA van de cel. Anders gezegd, ze zijn ontstaan door mutaties in bepaalde genen die we oncogenen en tumorsuppressorgenen noemen. Een normale cel kan de eigenschappen van een kankercel aannemen, doordat een mutatie een overactivering van een oncogen of een desactivering van een tumorsuppressorgen veroorzaakt.

Wil een tumor groter worden dan één à twee millimeter in diameter, dan is deze afhankelijk van bloedvaten die

zorgdragen voor toevoer van zuurstof en voedingsstoffen en afvoer van afvalproducten.⁴ De vorming van nieuwe bloedvaten op basis van bestaande vaten noemen we angiogenese. In normale weefsels is er een strikte balans tussen anti- en pro-angiogene factoren. De tumorcellen overproduceren echter groeifactoren als Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF), die de endotheelcellen, de cellen die de binnenkant van het bloedvat bekleden, sterk activeren. Ook is angiogenese essentieel voor de verspreiding van tumorcellen naar andere weefsels: uitzaaiingen of metastases. Kankerpatiënten gaan over het algemeen niet dood aan de primaire tumor, maar doordat de kankercellen zich hebben verspreid naar andere weefsels en metastases vormen. Remming van angiogenese lijkt daarom een aantrekkelijke optie voor antikankertherapie. Hierover zo dadelijk meer.

In de laatste decennia hebben we veel inzicht gekregen in wat er precies misgaat in kankercellen. Deze resultaten bieden nu de mogelijkheid om betere medicijnen te ontwikkelen. Veelvuldig bericht de krant of televisie over nieuwe doorbraken in kankeronderzoek. Helaas gaat het vaak om slechts een heel kleine stap voorwaarts en betreft het alleen een specifieke groep van kankerpatiënten. Hoewel totale genezing van alle kankervormen niet mogelijk zal zijn, is voorzichtig optimisme op zijn plaats. Om dit in een perspectief te plaatsen citeer ik Anita Roberts, een waarde collega van het National Cancer Institute in Amerika⁵, waarbij twee jaar geleden maagkanker werd vastgesteld. Helaas is ze hieraan afgelopen maand overleden. “When I was first diagnosed with this cancer, I was so angry about my research. I thought: ‘What have I been doing for 25 years? Who cares what compound binds to what piece of DNA?’ That lasted about a week. Then I realized we now have drugs based on what we understand from our basic research.”

Baanbrekend onderzoek

Conventionele kankermedicijnen zijn gericht op het remmen van sneldelende cellen. Deze medicijnen zijn niet specifiek voor de tumorcel, ze doden ook de sneldelende normale cellen. De identificatie van onco- en tumorsuppressorgenen heeft mogelijkheden geschapen voor therapieën die zeer specifiek gericht zijn tegen de oorzakelijke defecten van de tumorcel. Alleen zijn niet alle genen, waarvan bekend is dat ze bij kanker betrokken zijn, geschikt voor therapeutische interventie. Bepaalde klassen van moleculen, zoals enzymen, groeifactoren en receptoren, lenen zich beter voor modulatie van hun activiteit dan andere. Ook is het veelal gemakkelijker om een verhoogde activiteit van een oncogen te remmen dan de afwezigheid van activiteit van een tumorsuppressorgen te herstellen. Ik zal nu enkele voorbeelden bespreken van doelgerichte therapieën.

Glivec, een klinisch succes

Glivec is het eerste geregistreerde geneesmiddel voor de behandeling van kankerpatiënten dat uit signaaltransductie-onderzoek is voortgekomen, ontwikkeld door het farmaceutische bedrijf Novartis.⁶ Glivec is een selectieve tyrosine-kinase-remmer, en is enorm effectief in de behandeling van Chronische Myeloïde Leukemie. CML kenmerkt zich door het *Philadelphia chromosome*. Dit chromosoom wordt gevormd door een uitwisseling tussen delen van chromosomen 9 en 22, waardoor het *Bcr*-gen fuseert met het *Abl*-gen. Het *Bcr-Abl*-fusiegen leidt tot een fusie-eiwit met abnormaal hoge tyrosine-kinase-activiteit. Dit fusie-eiwit zet de cellen aan tot celgroei en resistentie tegen celdood. Glivec remt de abnormale kinase door zich specifiek hieraan te binden en het eiwit onwerkzaam te maken. Klinisch onderzoek heeft aangetoond dat Glivec bij een

groot aantal patiënten leidt tot een sterke vermindering van het aantal abnormale cellen met verwaarloosbare bijeffecten. Helaas kunnen CML patiënten resistentie ontwikkelen tegen Glivec, doordat een mutatie optreedt precies op de bindingplaats van Glivec. De ontwikkeling van resistentie laat het enorme aanpassingsvermogen van de tumorcel zien, die altijd maar weer de effecten van medicijnen weet te omzeilen. Dit toont echter ook aan dat Glivec effectief is, anders zou die tumorcel geen resistentie tegen Glivec ontwikkelen. Recent zijn echter nieuwe kinase-remmers ontwikkeld die ook Glivec-resistente Bcr-Abl-varianten kunnen remmen.⁷ In de toekomst kan men de behandeling doen met een combinatie van meerdere remmers, om daarmee de resistentie tegen Glivec mogelijk te voorkomen.

8

Glivec remt niet alleen de Abl-kinase, maar ook de activiteit van *c-Kit* en *Platelet Derived Growth Factor receptor*, twee andere tyrosine-kinasen. Dit heeft geleid tot nieuwe toepassingen. *c-Kit* is een kinase die gemuteerd en overactief is in gastro-intestinale stromaceltumoren, ofwel GIST genaamd. GIST-tumoren zijn wekedelentumoren met een bijzonder slechte prognose. Deze tumoren werden geacht niet behandelbaar te zijn, maar Glivec heeft ook hier enorme positieve resultaten laten zien.⁸

De remming van PDGFR-kinase door Glivec heeft toepassing gevonden in behandeling van patiënten met dermatofibrosarcoma protuberans.⁹ Bij deze patiënten is door een chromosomale uitwisseling de PDGF-receptor verhoogd actief. Bovendien hebben onderzoekers in diermodellen laten zien dat door het remmen van PDGF-receptoractiviteit de interstitiële druk in de tumor afneemt.¹⁰ Door chemotherapeutica in combinatie met Glivec te geven kunnen de chemotherapeutica mogelijk beter vanuit de bloedbaan in de tumor worden opgenomen.

Angiogenese-remmers als therapie tegen kanker

Sinds de hypothese van Judah Folkman in 1971 dat de groei van tumoren afhankelijk is van angiogenese¹¹, de vorming van nieuwe bloedvaten, is er veel onderzoek gedaan naar mogelijkheden om dit proces te remmen, als therapie tegen kanker. Anti-angiogenesetherapie is niet primair gericht tegen de tumorcel zelf, maar tegen het micromilieu van de tumor. Door de aanleg van nieuwe bloedvaten te blokkeren, sterven de tumorcellen een hongerdood. Deze vorm van therapie heeft voordelen. In tegenstelling tot de tumorcellen, zijn endotheelcellen genetisch stabiel, waardoor de kans op resistentie tegen het medicijn klein is. Bovendien zijn de endotheelcellen gemakkelijk bereikbaar, doordat zij de binnenkant van de bloedvaten bekleden. Ook treedt angiogenese in volwassenen maar beperkt op, zodat de bijeffecten van angiogeneseremmers waarschijnlijk klein zijn.

Initiële experimenten door Folkman met endogene angiogeneseremmers als Angiostatine en Endostatine, lieten veelbelovende resultaten zien in diermodellen.⁴ De verwachtingen waren hooggespannen, mede doordat Nobelprijswinnaar James Watson in een interview met de New York Times in 1998 stelde dat Judah Folkman het kankerprobleem binnen twee jaar zou oplossen. Folkman reageerde hierop door te zeggen: "If you have cancer and you are a mouse, we can take good care of you". In een ingezonden brief kwam Watson hier vervolgens op terug. Nadien uitgevoerde klinische studies met deze angiogeneseremmers bleken niet succesvol. Een belangrijk aspect van het falen van deze studies was volgens mij het feit dat het mechanisme waarmee deze remmers werken niet bekend is en men daardoor de effectiviteit onvoldoende kon beoordelen.

VEGF is een van de belangrijkste pro-angiogene factoren waarmee de tumoren bloedvaten stimuleren. Dit gegeven is door het Amerikaanse bedrijf Genentech gebruikt om blokkerende antistoffen tegen VEGF te ontwikkelen.¹² Ook deze antistoffen tegen VEGF, Avastin genaamd, bleken na veelbelovende resultaten in preklinische studies initieel geen effect te vertonen bij kankerpatiënten. Toen Avastin echter in combinatie met chemotherapie werd uitgetest, resulteerde het wel in een significante verlenging van de levensduur van kankerpatiënten, ten opzichte van chemotherapie alleen.¹³ De onderzoekers zijn het nog niet eens over de manier waarop Avastin precies de effectiviteit van chemotherapie verhoogt. De endotheelcellen worden na behandeling mogelijk meer gevoelig voor chemotherapie. Ook denkt men dat angiogeneseremming een paradoxaal effect heeft; de remmer normaliseert het abnormale en inefficiënte tumorbloedvatstelsel, waardoor tumorcellen beter bereikbaar worden voor de chemotherapie.¹⁴

Op dit moment zijn er klinische studies gaande waarin men Avastin niet combineert met chemotherapie, maar met andere vormen van doelgerichte therapie. Voor effectieve behandeling van kankerpatiënten is duidelijk dat het remmen van één signaleringsroute niet voldoende is, maar dat meerdere essentiële routes tegelijkertijd moeten worden geremd. Vele vormen van kanker zullen in de toekomst door deze combinatiebehandelingen nog meer chronisch van karakter worden, zoals dit nu ook bij aidspatiënten het geval is. Dit zal echter betekenen dat veel kankerpatiënten lange tijd behandeld moeten worden met meerdere, peperdure medicijnen. Als we iedere kankerpatiënt op die manier willen behandelen, dan zullen de kosten daarvoor niet op te brengen zijn door de samenleving. Dan zullen we dus moeilijke keuzes moeten maken wie wel en wie niet voor bepaalde combinatiebehandeling in aanmerking komt.

Kostenbeheersing en medicijnen op maat

Hoe kunnen we dan de kosten van dure doelgerichte therapie beperken? Eén manier is om de kans dat het medicijn effect heeft, groter te maken. De epidermal growth factor receptor HER2, bezit tyrosine-kinase-activiteit die de groei en overleving van cellen stimuleert. Terwijl normale cellen een laag niveau aan HER2 hebben, heeft 25% van de invasieve borstkankercellen een hoog HER2 niveau. De antistof Herceptin bindt zich aan HER2 en remt de tumorgroei die HER2 stimuleert.¹⁵ Klinisch onderzoek heeft aangetoond dat Herceptin alleen effect heeft op kankercellen met hoge HER2 niveaus. Als patiënten met een normale HER2-niveau Herceptin krijgen, dan heeft dat geen effect. Daarom test men nu eerst het HER2-niveau, voordat men overgaat op een behandeling met Herceptin. Deze vorm van individualisering van medicijngebruik voor patiënten zal toenemen.

Binnen de farmaceutische bedrijven is daardoor echter een spanningsveld ontstaan tussen de marketingmensen en de onderzoekers die betrokken zijn bij de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen. Vanuit marketing is de strategie zoveel mogelijk patiënten te behandelen om het marktaandeel en daarmee de winst zo groot mogelijk te laten zijn. Door deze gangbare *one-drug-fits-all*-strategie worden echter ook veel patiënten behandeld die geen baat hebben bij het geneesmiddel. De onderzoekers in het bedrijfsleven streven naar een zo groot mogelijke effectiviteit en zullen uiteindelijk de strijd winnen door medicijnen op maat te ontwikkelen. De al eerder genoemde micro-array analyse, waarbij de expressie van heel veel genen tegelijkertijd kan worden bepaald, zal een belangrijk hulpmiddel zijn voor deze 'personalized medicines'. Door met deze techniek een moleculair profiel te maken van de tumor, kunnen patiënten worden geclassificeerd. De

oncologoog kan met deze informatie van patiënt tot patiënt bepalen welke therapie het beste is.

Preventie van kanker zou natuurlijk de beste oplossing zijn van het kankerprobleem. In grote klinische studies naar vrouwen met een verhoogde kans op ontwikkeling van borstkanker, is aangetoond dat tamoxifen een chemopreventief effect heeft.¹⁶ De toepassing is echter minder eenvoudig. De veiligheid van deze medicijnen op lange termijn en daarmee de aansprakelijkheid, blijven problemen geven. Hoewel toxische bijeffecten voor vergevorderde ziektes acceptabel zijn, is dit niet het geval voor chemopreventie. De betrokkene is immers nog niet echt ziek en heeft alleen een grotere kans om in de toekomst ziek te worden. Een totaal veilig chemopreventief medicijn zal nooit worden gevonden. Wellicht is het daarom beter te streven naar betere, vroege diagnostiek, zodat verdere ontwikkeling al in een vroeg stadium kan worden tegengegaan. Ook verkleinen we de kans op kanker aanzienlijk, door leefpatroonveranderingen te stimuleren. Longkanker is bijvoorbeeld bijna geheel te voorkomen als men zou stoppen met roken.

TGF- -signaaltransductie

Dames en Heren, ik wil u in deze publieke les ook graag meenemen in de wonderbaarlijke wereld van *transforming growth factor*- of TGF- . Dit gesecreteerde eiwit vervult een belangrijke rol in kanker en heeft centraal gestaan in de laatste twintig jaar van mijn onderzoek. Twintig jaar?! U zult zich vast afvragen hoe iemand zich zo lang met één molecuul kan bezighouden. TGF- kan ongelooflijk veel verschillende cellulaire functies reguleren. Ontsporing van TGF- -signaaltransductie is niet alleen in verband gebracht met kanker, maar ook met een enorm scala aan ziektes, waaronder fibrose, auto-immuunziekten, spierziekten, botziekten en

vaatziekten. Michael Sporn, een van de pioniers in het TGF- -onderzoek heeft TGF- ooit eens als volgt omschreven¹⁷: “TGF- is the master homeostatic switch; if something is turned on, TGF- will switch it off, if something is switched off, TGF- will turn it on”.

In 1986 ben ik als student bij Oncogene Science, een biotechnologisch bedrijf in Amerika, gestart met een project dat als doel had om groeiremmers uit menselijke weefsels te isoleren. De naïeve gedachte was dat men deze remmers zou kunnen gebruiken om de groei van tumorcellen te remmen bij kankerpatiënten. Dit werk resulteerde in de isolatie van TGF- 3.¹⁸ TGF- 3 bleek net als TGF- 1 een sterke groeiremmende activiteit te bezitten. Veel tumorcellen bleken echter ongevoelig of werden zelfs in hun groei gestimuleerd door TGF- 3, terwijl de meeste normale cellen juist sterk in groei werden geremd. Uiteindelijk heeft dit geleid tot studies om uit te testen of TGF- 3 de celdood van normale sneldelende cellen gedurende chemotherapie zou kunnen verkleinen. Hoewel de testen in een muismodelsysteem wel enig positief effect van TGF- 3 aantoonde¹⁹, bleek de vertaling van deze resultaten naar de kliniek destijds te moeilijk.

Studies aan het eind van de jaren '80 lieten zien dat de effecten van TGF- enorm afhankelijk zijn van het celtype en van omgevingsfactoren en dat misregulatie in TGF- -activiteit mogelijk betrokken is bij kanker. TGF- bleek in de vroege fase tumorremmend te zijn, maar in de latere fase juist de tumorprogressie te stimuleren.²⁰ Voor mij was duidelijk dat we dan eerst moesten weten hoe TGF- -signaaloverdracht plaatsvindt, om deze tegengestelde effecten te begrijpen. Hierover was toen niets bekend. Ik heb daarom besloten om als postdoc naar het *Ludwig Institute for Cancer Research*

in Zweden te gaan om dit te onderzoeken. Tegelijk met andere laboratoria hebben we kunnen aantonen dat TGF- signaleert via specifieke serine/threonine-kinase-receptoren, gelegen in de celmembraan. Deze receptoren geven op hun beurt signalen door aan zogenaamde intracellulaire Smad-transcriptiefactoren.²¹ Het signaleringspad bleek dus onverwacht uiterst eenvoudig voor een factor met zoveel verschillende functies.

Hoe kunnen we dan het multifunctionele karakter van TGF- verklaren met een dergelijk eenvoudig signaaltransductiesysteem? Twee medewerkers binnen mijn onderzoeksgroep op het Nederlands Kanker Instituut, Susumu Itoh en Marie-José Goumans, hebben twee lagen van complexiteit ontdekt. De Smad-transcriptiefactoren bleken enorm veel interactiepartners te bezitten die bepalen welke genen worden gereguleerd door TGF- . Het effect van TGF- op een cel is derhalve afhankelijk van het scala aan Smad-bindende factoren dat aanwezig is in die cel. Een andere complexiteit die optreedt, hebben we aangetoond in endotheelcellen. In deze cellen kan TGF- -signalering verlopen via twee verschillende receptorcomplexen, met een tegenovergesteld effect ten opzichte van elkaar. Door de signaalbalans tussen de twee receptoren te reguleren kan de endotheelcel als antwoord op het TGF- -signaal gaan groeien en voortbewegen, of juist geremd worden in deze processen. We zijn nu bezig te onderzoeken of deze resultaten een verklaring kunnen geven waarom TGF- de bloedvatvorming rondom tumoren stimuleert.

De farmaceutische industrie heeft de afgelopen jaren remmers van TGF- ontwikkeld met het doel de invasie en metastasering van tumorcellen in kankerpatiënten te blokkeren.²² Alle remmers die tot nu toe worden getest in muismodellen, blokkeren

echter alle effecten van TGF- , en dus ook de groeiremmende effecten van TGF- op normale cellen. Hierdoor bestaat de kans dat de behandeling met TGF- -remmers wel de verdere uitzaaiing van tumorcellen tegen gaat, maar tegelijkertijd de vorming van tumoren stimuleert. In mijn onderzoeksgroep proberen we er nu achter te komen waarin de signaleringsroutes van elkaar verschillen, waarmee TGF- enerzijds de groei van normale cellen remt en anderzijds de invasie en metastasering van tumorcellen stimuleert. Wanneer we daarin slagen, kunnen we mogelijk in de toekomst heel specifiek de tumorstimulerende effecten van TGF- remmen, zonder dat we daarbij de groeiremmende activiteiten van TGF- beïnvloeden.

Fundamenteel onderzoek en Europese Kaderprogramma's

Dames en Heren, uit het voorgaande is duidelijk dat efficiënt toegepast onderzoek naar nieuwe kankermedicijnen alleen mogelijk is als het onderbouwd is met een goed mechanistisch inzicht op moleculair niveau dat verkregen is uit fundamenteel onderzoek. Er is echter een trend om steeds meer toegepast onderzoek te financieren ten koste van fundamenteel onderzoek. De kaderprogrammasubsidies van de Europese Unie zijn hier een goed voorbeeld van. De voortgang van het onderzoek met een toegepast karakter moet worden voorspeld met lijsten van “*deliverables*” en “*milestones*”. Innovatief toponderzoek laat zich echter niet zo sturen. Men kan onmogelijk voorspellen in welke maand iets ontdekt wordt; dat valt niet te plannen. Bovendien brengen deze subsidies veel bureaucratie met zich mee. Veel kostbare onderzoekstijd gaat verloren aan onnodig veel vergaderen, het schrijven van allerlei rapporten en aan de administratie van de uren en het geld dat we gebruikt hebben. Binnenkort gaat het nieuwe Europese kaderprogramma van start. Ik hoop dat de wetenschap hierin

meer centraal zal komen te staan. Biologisch onderzoek komt het beste uit de verf door een interactie tussen twee of drie onafhankelijke groepen en niet in grote projecten met tien tot twintig partners. Een positief element van het nieuwe kaderprogramma is de vorming van de European Research Council, de ERC. Deze wordt door de wetenschappers zelf aangestuurd, en niet direct door Brussel. De ERC zal, behalve subsidies voor jonge talentvolle onderzoekers, ook persoonlijke subsidies gaan financieren.

Samenwerking tussen universiteit en industrie

In Nederland hebben we te maken met de zogenaamde kennisparadox. Resultaten uit onderzoek worden te weinig omgezet in economische toepassingen. Door de implicatie van nieuwe geavanceerde technologieën is er bij de universiteiten veel kennis aanwezig om nieuwe biomarkers en targetmoleculen te identificeren en te karakteriseren. Samenwerking met de industrie ligt voor de hand. Met een veelvoud aan initiatieven zoals Bsik, Top Instituut Pharma en Smart Mix stimuleert de overheid de samenwerking tussen bedrijfsleven en universiteiten. Mede doordat de overheid veel geld beschikbaar stelt, is de interesse voor deze subsidies groot. Vaak komt een academische groep echter niet tot de indiening van een subsidieaanvraag. De voorwaarden voor deze incidentele subsidies zijn meestal onduidelijk en evenmin is duidelijk hoe het fundamentele onderzoek van de universiteit gecombineerd kan worden met de kortetermijnbelangen van de industrie. Bovendien moet veelal een groot aantal groepen betrokken zijn bij de aanvraag, wat tot versnippering leidt. Ook is er vaak weinig tijd om een gedegen aanvraag in te dienen. Een betere communicatie tussen subsidiegever, industrie en universiteiten is noodzakelijk om de mogelijkheden die er zijn voor samenwerking optimaal te benutten. Ook denk ik dat

een meer structurele invulling van de subsidies beter werkt. Een goed voorbeeld zijn de Amerikaanse “*Small Business Technology Transfer grants*”, waarbij één bedrijf samen met één academische partner een aanvraag indient. Hierdoor kan een efficiënte overdracht van technologie van de kennisinstelling naar kleine bedrijven plaatsvinden.

Onze zuiderburen in Vlaanderen hebben tien jaar geleden een heel goed initiatief genomen met het oprichten van het VIB, het Vlaams Interuniversitair Instituut voor Biotechnologie. Het VIB is een virtueel instituut van slechts negen groepen, verspreid over vier universiteiten en concentreert zich op drie topics: strategisch fundamenteel onderzoek, overdracht van technologie en informatieverstrekking aan de bevolking. De overheidssteun aan het VIB van 30 miljoen euro per jaar is relatief laag, maar de impact die het VIB heeft op de wetenschappelijke en economische vooruitgang is groot.²³ Het VIB heeft bijvoorbeeld als basis gefungeerd voor oprichting van vijf “*spinoff*”-bedrijven die gezamenlijk 150 miljoen euro aan kapitaal hebben geworven. Ook heeft het VIB het afgelopen jaar bijvoorbeeld 23 nieuwe octrooiaanvragen ingediend. Door een soortgelijk interuniversitair instituut op te richten in Nederland met langetermijnfinanciering zouden we een sterke en blijvende impuls geven aan de ontwikkeling van de kenniseconomie.

Interactie tussen onderwijs en onderzoek

De koppeling van toponderzoek en onderwijs is belangrijk. Doordat toponderzoek plaatsvindt, blijft het onderwijs betrokken bij de laatste conceptuele en technologische ontwikkelingen en blijft het onderwijs uitdagend en vernieuwend. Uit eigen ervaring weet ik dat deze combinatie heel goed werkt. In samenwerking met Clemens Löwik

van de afdeling Endocrinologie van het LUMC doet onze groep actief onderzoek naar de rol van BMP groeifactoren in botvorming. Zeer recent is er een doorbraak geweest op het gebied van Fibrodysplasie Ossificans Progressiva, ook wel FOP genoemd. FOP is een tragische ziekte, die gelukkig zeer zeldzaam is, waarbij de patiënten kunnen worden gezien als levende beelden door de enorme extra botvorming die plaatsvindt bij deze patiënten. In het toonaangevende blad *Nature Genetics* is nu net gepubliceerd dat één puntmutatie in de BMP receptor verantwoordelijk is voor FOP.²⁴ In de cursus Cellulaire Communicatie voor eerstejaars studenten Biomedische Wetenschappen staat de regulatie van botvorming en botafbraak centraal. Zowel FOP als BMP-sigtaaltransductie behandelen we uitgebreid in de cursus, en met de publicatie kon deze doorbraak tijdens de cursus direct worden besproken. Wat zou het mechanisme kunnen zijn waardoor de mutatie de receptor aanzet tot overactiviteit? Hoe kunnen we nu mogelijke behandelingsmethoden van FOP uittesten? Wat betekent dit resultaat voor FOP-patiënten? Biedt dit resultaat ook mogelijkheden voor de ontwikkeling van medicijnen voor osteoporosepatiënten die juist te weinig bot hebben? Een belangrijk aspect dat tijdens de discussie naar voren kwam, was de interdisciplinaire aanpak die vereist zal zijn om deze vragen te beantwoorden. Basale en klinische wetenschappers zullen nauw moeten samenwerken, precies op het grensvlak waar we de studenten biomedische wetenschappen voor opleiden. Met een hechte verbinding tussen toponderzoek en onderwijs kunnen we de wetenschappelijke nieuwsgierigheid van studenten aanwakkeren, hen leren kritisch te zijn, en hun creativiteit stimuleren om zo naar oplossingen te zoeken van belangrijke biologische en medische vraagstellingen.

Internationalisering

Wetenschap is internationaal en kent geen grenzen. Internationalisering van het onderwijs is dan ook erg belangrijk. Tijdens het onderwijs aan de Universiteit in Leiden zijn er goede mogelijkheden om naar het buitenland te gaan. Er is onder meer een uitwisselingsprogramma met het Karolinska Instituut in Stockholm. Op grond van mijn persoonlijke ervaring kan ik het alle studenten sterk aanraden een deel van hun studie in het buitenland te doen. De kennismaking met andere culturen en talen, met andere wijzen van denken en experimenten doen, betekent een enorme verrijking. Dames en Heren studenten, ik hoop dat mijn verhaal vandaag interesse in U heeft opgewekt om zelf sigtaaltransductie-onderzoek te gaan doen zodat we nog meer begrip zullen krijgen van de processen die zich in het menselijk lichaam afspelen. Het is buitengewoon fascinerend om te zien hoe die processen gereguleerd en op elkaar afgestemd zijn. Zo veel eleganter dan je in het begin van het experimenteren in gedachten had!

Dankwoord

Dames en Heren, aan het einde van mijn openbare les gekomen, wil ik graag gebruik maken van de gelegenheid om een aantal mensen te bedanken.

Ik dank het College van Bestuur van de Universiteit van Leiden, de Raad van Bestuur van het Leids Universitair Medisch Centrum, en het bestuur van Divisie 5 voor het in mij gestelde vertrouwen. Mijn dank gaat uit naar allen die aan de totstandkoming van mijn benoeming hebben bijgedragen. Met de benoeming tot hoogleraar in de moleculaire celbiologie, in het bijzonder de sigtaaltransductie, onderstreept het LUMC het grote belang hiervan voor

biomedisch onderzoek en onderwijs. Ik zal me inzetten voor grensverleggend onderzoek, het opleiden van jonge onderzoekers en het geven van uitdagend onderwijs.

I would like to express my gratitude to Carl-Henrik Heldin. Of all my mentors, you have had the highest impact on my scientific career; your profound insights in signal transduction, your enormous generosity, openness and strong commitment to excellence, have been and still are, a continuous inspiration for me. Many thanks for all your support, advice and friendship.

Many thanks to Ken Iwata for introducing me to TGF- β . It was a great experience working with you and it is exciting to see that the therapeutic application of TGF- β 3 to promote wound healing without scar formation, is still actively being pursued.

Ik wil alle collega's binnen het LUMC en de afdeling Moleculaire Celbiologie, bedanken voor het creëren van een plezierige werksfeer, en de vele mogelijkheden tot samenwerking. In particular, I like to thank David Baker. Dear David, I greatly enjoy our discussions about science and many things more. I am very lucky to have you as a colleague and friend.

Also many thanks to all the post-docs, students and technicians of my TGF- β group, in the past and present. Thanks for all your effort and input. You are a great team.

In het bijzonder wil ik Maarten and Midory bedanken. Jullie twee hebben gouden handen voor experimenteel werk en vormen de basis waarop de rest van de groep altijd kan terug vallen.

Veel van ons onderzoek hebben we alleen kunnen uitvoeren dankzij de samenwerking met groepen in Nederland, Zweden, Japan en andere landen. Ik kan ze onmogelijk allemaal

noemen, en noem er twee.

Zeergeleerde Löwik, Beste Clemens, jouw continue stroom van nieuwe ideeën en enthousiasme zijn enorm inspirerend.

Hooggeleerde Mummery, Beste Christine, jouw inzichten en expertise in de vroege embryogenese en die van ons in signaaltransductie vormen een perfecte match.

Ik wil jullie allebei, en de personen in jullie groep, van harte bedanken voor de uitermate plezierige en succesvolle samenwerking.

Mijn ouders en zus wil ik bedanken voor hun onvoorwaardelijke steun en medeleven.

Lieve Midory, Niels en Laura, jullie zijn mijn belangrijkste bron van vreugde. Ik wil jullie danken voor jullie liefde, en jullie vermogen om mij snel weer terug te brengen in balans wanneer dat nodig is.

Ten slotte, waarde toehoorders, wil ik u allen van harte bedanken voor uw aanwezigheid en belangstelling.

Ik heb gezegd!

Bibliografie

- 1 Rodbell M. The role of hormone receptors and GTP-regulatory proteins in membrane transduction. *Nature*. 1980 284: 17-22.
- 2 Pawson T, Nash P. Assembly of cell regulatory systems through protein interaction domains. *Science*. 2003 300: 445-52.
- 3 Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell*. 2000 100:57-70.
- 4 Folkman J. Antiangiogenesis in cancer therapy-endostatin and its mechanisms of action. *Exp Cell Res*. 2006 312: 594-607.
- 5 Interview met Anita Roberts gepubliceerd in het tijdschrift *Cancer Research*, 2006.
- 6 Capdeville R, Buchdunger E, Zimmermann J, Matter A. Glivec (STI571, imatinib), a rationally developed, targeted anticancer drug. *Nat Rev Drug Discov*. 2002 1: 493-502.
- 7 Baselga J. Targeting tyrosine kinases in cancer: the second wave. *Science*. 2006 312: 1175-8.
- 8 Demetri GD, von Mehren M, Blanke CD, Van den Abbeele AD, Eisenberg B, Roberts PJ, Heinrich MC, Tuveson DA, Singer S, Janicek M, Fletcher JA, Silverman SG, Silberman SL, Capdeville R, Kiese B, Peng B, Dimitrijevic S, Druker BJ, Corless C, Fletcher CD, Joensuu H. Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors. *N Engl J Med*. 2002 347: 472-80.
- 9 McArthur GA, Demetri GD, van Oosterom A, Heinrich MC, Debiec-Rychter M, Corless CL, Nikolova Z, Dimitrijevic S, Fletcher JA. Molecular and clinical analysis of locally advanced dermatofibrosarcoma protuberans treated with imatinib: Imatinib Target Exploration Consortium Study B2225. *J Clin Oncol*. 2005 23: 866-73.
- 10 Heldin C-H, Rubin K, Pietras K, Ostman A. High interstitial fluid pressure - an obstacle in cancer therapy. *Nat Rev Cancer*. 2004 4: 806-13.
- 11 Folkman J. Tumor angiogenesis: therapeutic implications. *N Engl J Med*. 1971 285: 1182-6.
- 12 Ferrara N, Hillan KJ, Gerber HP, Novotny W. Discovery and development of bevacizumab, an anti-VEGF antibody for treating cancer. *Nat Rev Drug Discov*. 2004 3: 391-400.
- 13 Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T, Hainsworth J, Heim W, Berlin J, Baron A, Griffing S, Holmgren E, Ferrara N, Fyfe G, Rogers B, Ross R, Kabbinavar F. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2004 350: 2335-42.
- 14 Jain RK. Normalization of tumor vasculature: an emerging concept in antiangiogenic therapy. *Science*. 2005 307: 58-62.
- 15 Nahta R, Esteva FJ. HER-2-targeted therapy: lessons learned and future directions. *Clin Cancer Res*. 2003 9: 5078-84.
- 16 O'Regan RM. Chemoprevention of breast cancer. *Lancet*. 2006 367: 1382-3.
- 17 Sporn MB, Roberts AB. TGF- β : problems and prospects. *Cell Regul*. 1990 1: 875-82.
- 18 ten Dijke P, Hansen P, Iwata KK, Pieler C, Foulkes JG. Identification of another member of the transforming growth factor type β gene family. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1988 85: 4715-9.
- 19 Sonis ST, Lindquist L, Van Vugt A, Stewart AA, Stam K, Qu GY, Iwata KK, Haley JD. Prevention of chemotherapy-induced ulcerative mucositis by transforming growth factor β 3. *Cancer Res*. 1994 54: 1135-8.
- 20 Roberts AB, Wakefield LM. The two faces of transforming growth factor β in carcinogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2003 100: 8621-3.
- 21 ten Dijke P, Hill CS. New insights into TGF- β -Smad signalling. *Trends Biochem Sci*. 2004 29: 265-73.
- 22 Yingling JM, Blanchard KL, Sawyer JS. Development of TGF- β signalling inhibitors for cancer therapy. *Nat Rev Drug Discov*. 2004 3: 1011-22.
- 23 Jaarverslag Vlaams Interuniversitair Instituut voor Biotechnologie 2006.
- 24 Shore EM, Xu M, Feldman GJ, Fenstermacher DA, Brown MA, Kaplan FS. A recurrent mutation in the BMP type I receptor ACVR1 causes inherited and sporadic fibrodysplasia ossificans progressiva. *Nat Genet*. 2006 38: 525-527.

In deze reeks verschijnen teksten van oraties en afscheidscolleges.

Meer informatie over Leidse hoogleraren:
Leidsewetenschappers.Leidenuniv.nl

PROF.DR. P. TEN DIJKE



- 1986 – 1991 wetenschappelijk onderzoeker, Oncogene Science, Inc., Manhasset, New York, USA
- 1994 – 1999 groepsleider Ludwig instituut voor kanker onderzoek, Uppsala, Zweden
- 1999 – 2004 stafid, divisie cellulaire biochemie, Nederlands Kanker Instituut, Amsterdam
- Sinds 2005 hoofd sectie veroudering en signaaltransductie, afdeling moleculaire celbiologie (LUMC)
- 2005 eredoctor medische faculteit, Universiteit van Uppsala, Zweden
- 22 juni, 2005 benoemd als hoogleraar moleculaire celbiologie, in het bijzonder de signaaltransductie

Mijn onderzoek richt zich op hoe cellen signalen opvangen en afgeven om daarmee elkaars gedrag te beïnvloeden. Inzicht daarin is van groot belang om allerlei levensprocessen te begrijpen. Bijvoorbeeld hoe uit een bevruchte eicel een embryo ontstaat. Of hoe een kankercel ongecontroleerd gaat groeien en zich verspreidt naar andere organen. Maar ook hoe de balans tussen botafbraak en botopbouw verstoord kan raken. Bovendien kunnen we deze kennis toepassen bij de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen om het ontregelde proces weer terug in balans te brengen.

In het bijzonder ben ik geïnteresseerd in het ophelderen van de moleculaire mechanismen waarmee het cytokine TGF- β de groei, differentiatie, migratie en overleving van cellen reguleert en hoe ontsporing van TGF- β signaaloverdracht betrokken is bij kanker, vaat- en botziekten.



Universiteit Leiden