

A portrait of Susanne Lens, a woman with short dark hair and glasses, wearing a bright green blazer over a dark blue top and a necklace. She is standing against a plain white background.

Eerlijk zullen we alles delen

Oratie Susanne Lens



UMC Utrecht

Universitair Medisch Centrum Utrecht

Eerlijk zullen we alles delen

Inaugurele rede

uitgesproken bij de aanvaarding

van de leerstoel Genomische Instabiliteit

aan de Faculteit der Geneeskunde van de Universiteit Utrecht

op 4 juli 2014

door Prof. dr. Susanne Lens

Inhoudsopgave

Inleiding	4
Improvisatietheater	5
Wetenschap en improvisatie	7
Eerlijke en oneerlijke delers	10
Genomische instabiliteit	12
Een uitdagend proces	15
Goede en foute verbintenissen	20
Het kankergenoom	26
Fundamenteel onderzoek	28
Vol verwachting	32
Dankwoord	34

*Mijnheer de Rector Magnificus, geachte collega's,
beste vrienden en familie, waarde toehoorders,*

Inleiding

Eerlijk zullen we alles delen. Suikergoed en marsepein.
Eerlijk zullen we alles delen, ik een beetje meer dan jij.
Deze aangepaste versie van het sinterklaaslied 'zie de maan
schijnt door de bomen' leer ik als gelovige kleuter van mijn
drie oudere broers en zing ik vol overgave onderaan de trap
ten overstaan van een kille radiator. Mijn broers staan
boven aan de trap gierend van de lach toe te kijken en
sporen mij aan harder te zingen, want de goede Sint zou
mijn gezang maar moeilijk kunnen horen via die radiator-
buizen. Ik zing de longen uit mijn lijf en het levert wat op:
Ik krijg wel wat in mijn schoen, en mijn broers niet. Ik een
beetje meer dan zij.

Als cellen delen, moeten de pakketten met erfelijke infor-
matie, de chromosomen, eerlijk worden verdeeld over de
nieuw te vormen cellen. Fouten tijdens dit verdelingsproces
 resulteren in een teveel of tekort aan chromosomen in de
volgende generatie cellen, en dat is wat we vaak zien in
kankercellen. Kankercellen zijn genomisch instabiel. Ik een
beetje meer -of minder- dan jij. Waarom dit verdelingspro-
ces goed verloopt in gezonde cellen en waarom dit minder
eerlijk verloopt in kankercellen is de vraag die ik samen
met de onderzoekers in mijn team tracht te beantwoorden.

Improvisatietheater

Voordat ik u dieper meeneem in de wonderde wereld van de celdeling ga ik met u terug naar het jaar 1994. Het jaar waarin ik als onderzoeker in opleiding mijn eerste stappen zet in de wetenschap, én het jaar waarin ik het improvisatietheater ontdek. Improvisatietheater is een vorm van theater waarbij een groep acteurs en muzikanten de vloer op gaat (wellicht kent u het gelijknamige televisie programma van de omroep HUMAN) en ter plekke korte scènes of een hele voorstelling bedenkt en speelt. Zonder vaste tekst en zonder regisseur. Vaak is de enige bron van inspiratie één enkel woord uit het publiek. De grondlegger van deze vorm van theater is de Britse toneelregisseur en theaterdocent Keith Johnstone, die zich in de jaren 50 van de vorige eeuw verbaasde over de paniek bij acteurs als zij hun tekst kwijt waren of dachten die niet goed te kennen. Hij ontwikkelde oefeningen die acteurs de veiligheid, spontaniteit en het vertrouwen gaven om zelfs zonder tekst of script een voorstelling te maken. Een ieder die vandaag de dag wil leren improviseren, wordt blootgesteld aan de basisprincipes van Johnstone: bedenk niets van te voren, werk samen, laat de ander schitteren als dat de scène vooruithelpt, durf te falen en zeg JA, EN in plaats van JA, MAAR ¹. Niets zo dodelijk voor een scène als wanneer je medespeler het toneel opkomt met de tekst: “Herman, mijn zoon; het is weer tijd om je sinterklaaspak af te stoffen” en je reageert met: “JA MAAR, a) ik kan je zoon niet zijn, want ik ben een vrouw, en b) het is 4 juli dus nog lang geen sinterklaas”. Misschien heb je wel gelijk, maar het verhaal help je er grondig mee om zeep.

Wetenschap en improvisatietheater, twee werelden die op het eerste gezicht mijlenver uit elkaar lijken te liggen. De wetenschapper denkt heel goed na voordat hij of zij een experiment gaat doen in het laboratorium, en bezigt de woorden JA MAAR frequent omdat een kritische houding nu eenmaal essentieel is om bevindingen te verifiëren en om geen voorbarige conclusies te trekken. De improvisator daarentegen leert om het experiment zonder vooropgezet plan aan te gaan, én om veelvuldig JA EN te zeggen, om zo de voortgang van het verhaal niet te blokkeren. Toch hebben deze twee werelden meer met elkaar gemeen dan u zou denken, en ik ben dan ook van mening dat wetenschappelijk onderzoek baat kan hebben bij het omarmen van aantal van de basisprincipes die belangrijk zijn om succesvol te improviseren.

Wetenschap en improvisatie

Net zoals de improvisatie-acteur het onbekende tegemoet treedt door het podium op te stappen zonder script, zonder regisseur, en zonder te weten welke personages zijn mede-acteurs gaan vertolken of wat zij van plan zijn, doen onderzoekers dat ook. De improvisatie-acteur leert echter om het onbekende zonder grote verwachtingen en met een open blik te betrachten. Daarbij is hij of zij ook goed voorbereid op het feit dat er een hele grote kans is dat het mis gaat en dat een scène vast komt te zitten. Nu is dat natuurlijk niet leuk, en helemaal niet als familie en vrienden in de zaal naar je zitten te kijken, maar je weet dat het er bij hoort en je leert je daar enigszins comfortabel bij te voelen. Faal met een lach. Want als je durft te falen, ga je makkelijker weer dat podium op om iets nieuws uit te proberen. Werkt dat niet, dan neem je weer een andere insteek. En dan opeens, voilà, de scène neemt een onverwachte wending, het personage wordt een stuk interessanter en het drama vele malen groter. De magie van improvisatie.

De wetenschapper is óók op zoek naar het onbekende, maar in tegenstelling tot de improvisatie-acteur betreden onderzoekers het wetenschappelijke podium met bepaalde aannames en verwachtingen en veel minder met het open vizier dat van een onderzoeker verwacht zou mogen worden. We hebben een vraagstelling geformuleerd, het mogelijke antwoord op de vraag bedacht, en beschreven hoe dit antwoord binnen afzienbare tijd mens en maatschappij zal veranderen. Op basis van onder andere deze

aannames en verwachtingen hebben we geld gekregen om het onderzoek te gaan uitvoeren. Tel daar nog de noodzaak van het publiceren voor de carrière van de onderzoeker bij op, en het mag duidelijk zijn dat falen geen optie is. De realiteit is echter weerbarstig. Wetenschap is namelijk geen opeenvolging van logische stappen van vraag A naar antwoord B. Experimenten mislukken, of ze vertellen je dat je hypothese niet juist is. Je komt vast te zitten, je probeert wat anders, komt weer vast te zitten. Frustratie en paniek. Hoe leggen we dit uit aan onze subsidiegever?

Uri Alon, hoogleraar Systems Biology aan het Weizmann Instituut in Israël en tevens improvisatie-acteur, noemt dit in zijn geweldige Tedtalk uit 2013 ², 'The Cloud'. Een soort dichte mist, waar iedere onderzoeker één of meerdere malen in vast komt te zitten op zoek naar het antwoord op zijn of haar wetenschappelijk vraag. Iedere wetenschapper zal dit herkennen, maar we bereiden er de nieuwe generatie onderzoekers slecht op voor, en hebben het er zelden over op wetenschappelijke congressen. Sterker nog, daar presenteren we ons werk als een logisch en rationeel stappenplan zonder mislukkingen. Het is een reflectie van de wetenschappelijke cultuur die uitdraagt dat wetenschap per definitie rationeel en objectief is. Deze cultuur gaat echter voorbij aan het feit dat wetenschap wordt beoefend door mensen. En mensen hebben nu eenmaal ook een subjectieve en emotionele kant, die uiteraard ook invloed heeft op het verloop van het onderzoek. Alon is van mening dat hier binnen het wetenschappelijke bedrijf te weinig aandacht voor is, en hij bepleit dat we net als bij het improviseren, onze studenten beter zouden moeten leren dat het falen en steeds weer opnieuw proberen een integraal onderdeel is van onderzoek. De kunst is hen te helpen zich daar comfortabel bij te voelen en er niet van in paniek te raken. Faal met een lach. Want stress en angst maken dat het brein

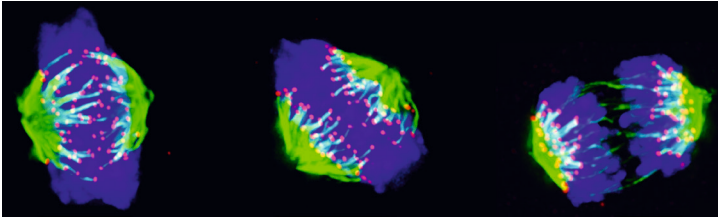
naar veilige oplossingen zoekt en kan zelfs op sommige mensen de uitwerking hebben dat ze data gaan manipuleren om maar te zorgen dat alles klopt. In ieder geval is ons brein onder die omstandigheden minder geneigd op zoek te gaan naar originele en creatieve oplossingen die nodig zijn om uit die mist te komen, en die juist kunnen leiden naar het totaal onverwachte en interessante antwoord C. Door die worsteling van falen en opnieuw proberen een naam te geven, 'The Cloud', en het als iets positiefs te benaderen, namelijk een noodzakelijk 'goed' om tot nieuwe en onverwachte inzichten te komen, haalt het volgens Alon de druk van de ketel en kan het helpen de juiste emotionele 'mindset' te creëren om tot die originele oplossingen te komen. Daarnaast is het onze taak als mentor om onze onderzoekers in opleiding te helpen succesvol uit die wolk te komen. Alon doet dat onder andere met verschillende improvisatie-oefeningen die de creativiteit en het out-of-the-box-denken stimuleren.

Eerlijke en oneerlijke delers

Zonder celdeling is er geen leven mogelijk. Het feit dat u en ik hier nu zijn hebben we te danken aan de miljarden delingen die de bevruchte eicel van onze moeders heeft ondergaan. En dagelijks vinden er ontelbaar veel van die delingen plaats in ons lichaam. Om organen en weefsels in stand te houden, om schade aan die weefsels te repareren, en om het afweersysteem te laten reageren op vreemde indringers. Ook op dit moment vinden er in uw lichaam miljoenen celdelingen plaats. In tegenstelling tot kankercellen, zijn gezonde cellen eerlijke en sociale delers: ze houden rekening met hun omgeving en delen omdat het nodig is. Zij reageren op signalen uit de omgeving die hen vertellen wanneer ze mogen starten met delen, maar ook wanneer het genoeg is geweest en ze moeten stoppen met delen. Gezonde cellen zijn zelfs bereid te sterven als dat beter is voor het weefsel of orgaan. Enig gevoel voor drama is hen niet vreemd. Kankercellen zijn van oorsprong gezonde cellen maar door meerdere veranderingen in hun erfelijk materiaal, het DNA, zijn hun eigenschappen dusdanig veranderd dat zij zich niet veel meer van hun omgeving aantrekken en voornamelijk hun eigen gang gaan. Het zijn oneerlijke, asociale delers geworden. Hun startknop staat continu op 'aan' en daarnaast negeren zij vaak ook nog eens de stopsignalen.

Celdeling is dus van levensbelang, maar gevaarlijk wanneer het ontspoord. Dat maakt het voor mij als onderzoeker bijzonder interessant, want hoe wordt dit celdelingsproces normaal in goede banen geleid? En wat kan er allemaal mis gaan, en op welke manier? Los van de interessante vragen is het bovendien een schitterend proces om met behulp van

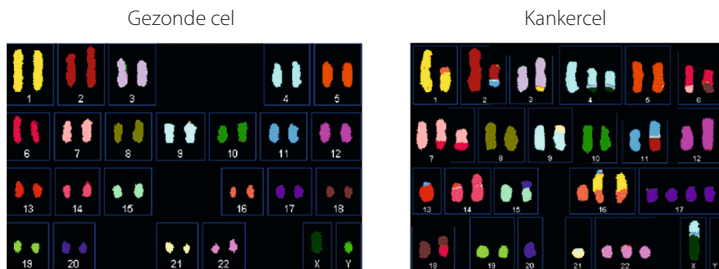
de microscoop te bestuderen. Het levert de mooiste plaatjes op (figuur 1). En door een videocamera aan de microscoop te bevestigen is het mogelijk om levende cellen in de tijd te volgen en zijn we meerdere malen per dag getuige van de geboorte van twee dochtercellen uit een moedercel. Ik heb het al vele malen gezien maar kan er nog steeds geen genoeg van krijgen.



Figuur 1: Microscopie plaatjes van cellen in verschillende stadia van celdeling. De chromosomen (blauw), de tentakels van de mitotische spoel (groen), en de kinetochoren (rood) zijn zichtbaar. Images gemaakt door Martijn Vromans.

Genomische instabiliteit

Het eerlijk verdelen van de chromosomen tijdens celdeling is geen eenvoudig karwei en onderhevig aan strenge regulatie en controle. Deze strakke regulatie zorgt ervoor dat iedere gezonde menselijke cel exact 23 chromosoomparen heeft. Drieëntwintig chromosomen van moeder en 23 van vader. In totaal zijn dat dus 46 chromosomen waarin alle informatie over de eigenschappen van de cel ligt opgeslagen. Eén blik op het chromosoom profiel van een gezonde cel en een kankercel is al voldoende om te zien dat het in kankercellen een chromosomale chaos is (figuur 2).



Figuur 2: Het chromosoomprofiel van een gezonde cel (links) en een kankercel (colon kankercel HCA7, rechts).

Van: Paul Edwards lab, Cambridge, www.path.cam.ac.uk/~pawfish.

In plaats dat er van ieder chromosoom twee exemplaren zijn, zien we dat er van sommige chromosomen meer of minder dan twee exemplaren aanwezig zijn. Deze numerieke chromosomale afwijking luistert naar de griekse naam aneuploidie, wat heel toepasselijk ‘niet het juiste aantal’ betekent. Ik een beetje meer of minder dan jij. Naar schatting is ongeveer 70% van alle kankers aneuploid en daarmee staat het in de top 10 van belangrijkste kanker-

kenmerken ^{3,4}. Naast afwijkingen in het aantal chromosomen zien we ook vaak structurele veranderingen aan de chromosomen: stukken van een chromosoom zijn bijvoorbeeld gefuseerd met een deel van een ander chromosoom. Deze chromosomale wanorde is het gevolg van een rommelige verdeling van de chromosomen tijdens de celdeling. Kankercellen blijken regelmatig fouten te maken bij die verdeling en dat maakt dat met iedere celdeling het genoom van de dochtercellen kan veranderen. Kankercellen zijn genomisch instabiel. Afhankelijk van de combinatie van chromosomen en dus eigenschappen die de nieuwe cellen ontvangen, kan dit kankercellen een groeivoordeel bezorgen of ze bijvoorbeeld resistent maken tegen chemotherapie. Het rommelig laten verlopen van de chromosoomverdeling is echter wel een risicovolle strategie, want de kans op het krijgen van een fatale combinatie van chromosomen die eindigt in celdood is aanzienlijk.

Vandaag de dag begrijpen we nog steeds niet goed waarom kankercellen vaker fouten maken bij de verdeling van de chromosomen dan gezonde cellen, hoe kankercellen kunnen omgaan met die chromosomale chaos, en of het oorzaak of gevolg is van de kanker. Ik zeg “nog steeds niet”, omdat we door het werk van de Duitse patholoog David von Hansemann en de Duits-Italiaanse zoöloog Theodor Boveri al sinds het begin van de 20e eeuw weten dat kankercellen vaak afwijkende celdelingen ondergaan. Bovendien postuleerde Boveri al in 1914 dat een abnormale verdeling van de chromosomen wel eens de oorzaak zou kunnen zijn van kanker ^{5,6}. U zult wel denken: “Schiet lekker op, dat kankeronderzoek!” Laat ik u gerust stellen, er is de afgelopen 100 jaar wel degelijk het één en ander bereikt. Boveri bleek uitzonderlijk visionair en zijn tijd mijlenver vooruit. Maar om te kunnen begrijpen wat er mis gaat tijdens de

celdeling en bij de chromosoomverdeling in kankercellen, zullen we eerst het werkingsmechanisme van deze processen in gezonde cellen op moleculair niveau moeten snappen. Alhoewel we hier de afgelopen 100 jaar veel over te weten zijn gekomen, is de puzzel nog steeds niet helemaal opgelost.

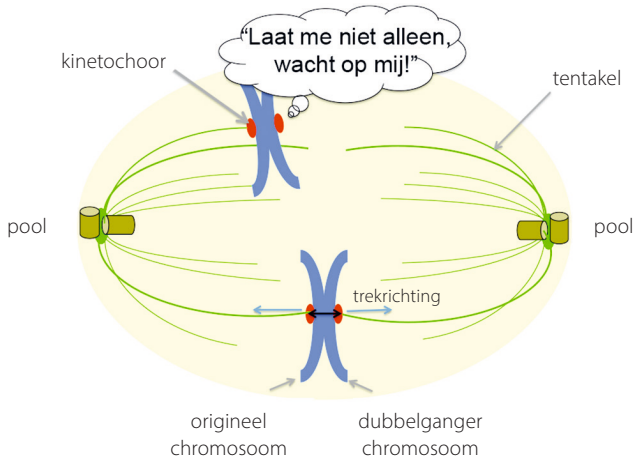
Een uitdagend proces

Voordat een moedercel zich splitst in twee dochtercellen krijgt zij een aantal uitdagingen voor haar kiezen die te maken hebben met ons erfelijk materiaal, het DNA. Na celdeling moet de erfelijke informatie namelijk nagenoeg foutloos zijn overgedragen van de moeder aan haar twee dochters. Daartoe moet eerst een kopie gemaakt worden van elk chromosoom. Dit betekent dat er soms in minder dan 8 uur tijd 6 miljard letters moeten worden overgeschreven. Dit is het aantal letters waar de menselijke DNA-code uit bestaat, te vergelijken met het aantal letters dat u zou vinden in 200 dikke telefoonboeken, geprint in een zeer klein lettertype en op heel dun papier. Het feit dat er verbazingwekkend weinig schrijffoutjes gemaakt worden - gemiddeld ongeveer 5 spelfouten per overschrijfronde - geeft aan dat cellen deze uitdaging zeer goed aankunnen. Dit komt door de aanwezigheid van een zeer streng controlesysteem dat erop toeziet dat eventuele spelfouten worden opgemerkt en gecorrigeerd. Na deze kopieersessie zit het originele chromosoom vast aan zijn identieke dubbelganger en de uitdaging ligt nu in de scheiding en verdeling van al die originelen en dubbelgangers, want de twee nieuwe cellen dienen allebei een identiek pakket van 46 chromosomen te krijgen. Eerlijk zullen we alles delen.

Rond kerst van het jaar 2000 rijd ik samen met mijn vader terug uit Zwitserland, waar ik na mijn promotie als onderzoeker heb gewerkt in het lab van Jürg Tschopp. Vanaf de achterbank van mijn auto klinkt geritsel. Het zijn de muizen die ik in het lab van Tschopp genetisch heb gemodificeerd en die ik met zijn toestemming mee mag nemen voor verder onderzoek. Dat onderzoek ga ik doen in het lab

van René Medema in het Nederlands Kanker Instituut, in Amsterdam. Alhoewel ik het normaal gesproken mens noch dier toewens, hoop ik dat mijn muizen kanker zullen krijgen. Ik heb er namelijk een extra stukje DNA, een gen, ingezet dat codeert voor een eiwit dat het afsterven van cellen zou moeten tegengaan. Er gebeurt echter helemaal niets. De muizen blijven kerngezond. Ik kies een andere insteek, want er zijn nieuwe aanwijzingen in de literatuur dat het eiwit dat mijn belangstelling heeft iets zou doen tijdens celdeling. Ik pomp verschillende cellen vol met dit eiwit, maar ze blijven normaal delen. Ik zit vast. Oftewel ik bevind me in 'The Cloud', om met Alon te spreken. In diezelfde periode ontwikkelen Reuven Agami en Thijn Brummelkamp een paar verdiepingen onder mij een nieuwe techniek waarmee het vrij eenvoudig wordt om de expressie van genen uit te schakelen ⁷. Precies het tegenovergestelde van wat ik steeds aan het doen was. Ik wil en mag de techniek toepassen op mijn gen. En op deze manier ontdek ik rond kerst 2001, na een mistige periode van ongeveer een jaar, dat het eiwit belangrijk is voor een eerlijke verdeling van de chromosomen ⁸. Sindsdien heeft dit chromosoom-verdelingsproces mij niet meer losgelaten.

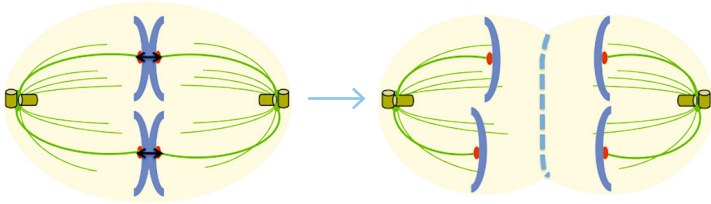
Om dit proces nader toe te lichten moet ik een aantal belangrijke 'spelers' ten tonele voeren. Ten eerste, de mitotische spoel, die ik regelmatig zal aanspreken met zijn engelse naam: 'spindle'. De spindle is een ingenieuze machine bestaande uit honderden tentakels. Met zijn tentakels kan het de chromosomen vastgrijpen en indien vastgehecht kunnen die tentakels aan de chromosomen trekken. Een belangrijk kenmerk van deze spindle is dat het uit twee helften bestaat en dat de twee polen van de spindle precies tegenover elkaar zijn gepositioneerd. Vanuit die twee polen slaat de spindle zijn tentakels uit naar de chromosomen (figuur 3).



Figuur 3: Schematische weergave van de structuren die betrokken zijn bij het verdelen van de geduplicateerde chromosomen tijdens celdeling. Nadat er een kopie is gemaakt van het originele chromosoom zitten origineel en dubbelganger aan elkaar vast. Vanuit tegenoverliggende polen slaat de mitotische spoel (spindle) zijn tentakels (groen) uit naar de chromosomen. Het kinetochoor (rood) is de plek op het chromosoom waar de tentakels aangrijpen. Een ongebonden kinetochoor barst uit in een 'laat mij niet alleen, wacht op mij' smartlap die verstomt zodra het kinetochoor verbonden is met een tentakel. Op het moment dat origineel en dubbelganger zijn verbonden met tentakels die komen uit tegengestelde polen van de spindle ontstaat er spanning (dubbele pijl) tussen die twee.

Dan hebben we het kinetochoor. Dat is de plek op het chromosoom waar de tentakels van de spindle aangrijpen (figuur 3). Het kinetochoor laat zich graag vastpakken door die tentakels, en zij barst zelfs uit in een dramatische smartlap met de boodschap “laat mij niet alleen, wacht op mij” als het chromosoom waarvoor zij werkt ongebonden dreigt te blijven (figuur 3). De cel is gevoelig voor de smartlap van het kinetochoor en zal net zo lang wachten met delen tot het kinetochoor een tentakel heeft weten te vinden en haar sirenen gezang is verstomd. Deze smartlap noemen we het mitotische checkpoint. Wederom, een controlesysteem. Dit controlesysteem zorgt er voor dat de

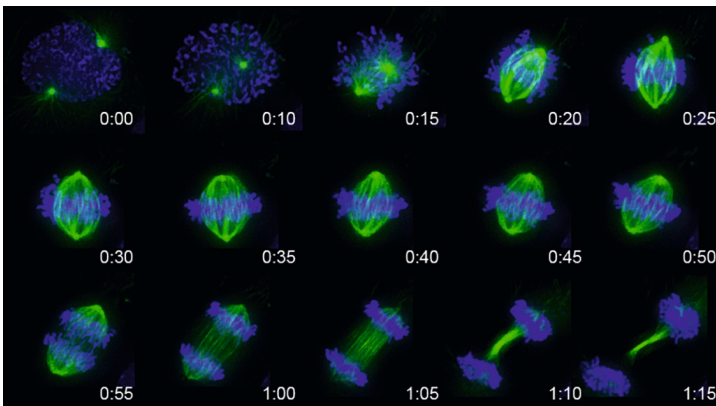
originele chromosomen en de dubbelgangers pas van elkaar gescheiden worden als ze allemaal zijn vastgegrepen door tentakels van de mitotische spoel. Teksten van smartlappen zijn doorgaans wat oppervlakkig, maar deze checkpoint smartlap vormt hierop een aangename uitzondering. Het doorgronden van de tekst en de moleculaire uitwerking ervan op de cel vergt slimme onderzoekers, en het onderzoeksteam van collega Geert Kops heeft hierin de afgelopen jaren belangrijke vooruitgang geboekt.



Figuur 4: Eerlijk delen. Op het moment dat alle chromosoomparen spanning (dubbele pijl in linker plaatje) ervaren, laten de originelen en dubbelgangers elkaar los, en worden zij door de tentakels van spindle naar de tegenoverliggende polen toegetrokken (rechter plaatje).

Voor een eerlijke verdeling van de chromosomen is het belangrijk dat het originele chromosoom en zijn dubbelganger verbonden zijn met tentakels die komen uit tegengestelde polen van de spindle. Doordat origineel en dubbelganger aan elkaar vast zitten en de tentakels hen naar een tegengestelde kant toe willen trekken ontstaat er spanning tussen die twee. Al in 1958 postuleert de Duitse onderzoeker Ronald Dietz dat die spanning wellicht een verandering teweeg brengt in de verbintenis tussen kinetochoor en tentakel⁹. Elf jaar later, in mijn geboortjaar 1969, weet de Amerikaanse onderzoeker Bruce Nicklas dit te bewijzen door in spermacellen van de sprinkhaan met een minuscule pincet aan de chromosomen te trekken, om zo spanning

na te bootsen. Hij laat zien dat door de spanning het kinetochoor het aan haar gebonden tentakel niet meer los wil laten, de verbinding wordt stabiel¹⁰. Die spanning vormt daarmee het signaal dat origineel en dubbelganger op een juiste wijze zijn verbonden met de mitotische spoel. Op het moment dat alle 46 chromosoomparen spanning ervaren, laten de originelen en dubbelgangers elkaar los, en worden zij door de tentakels naar de verschillende polen togetrokken (figuur 4). En zo ziet dat er eruit in een levende cel (figuur 5). Na een succesvolle celsplitsing is zo ons erfelijk materiaal eerlijk verdeeld over twee nieuwe cellen.



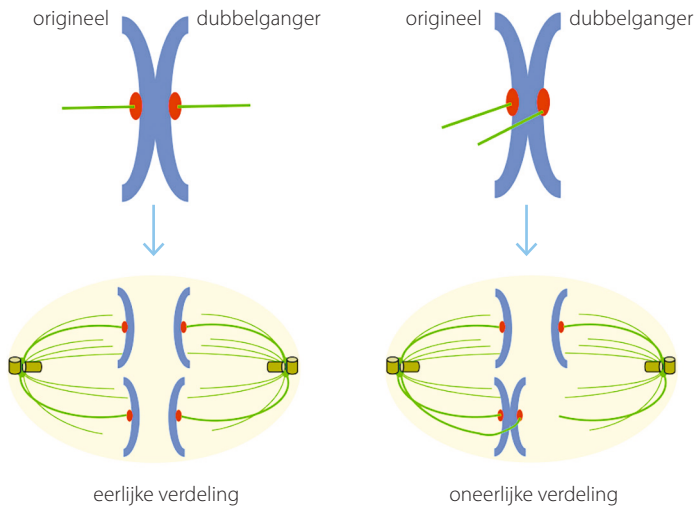
Figuur 5: Eerlijk delen 'live'. Montage van een film van een delende cel. De chromosomen (blauw), de tentakels (groen) en de tijd in u:min zijn weergegeven. Film gemaakt door Martijn Vromans.

Goede en foute verbintenissen

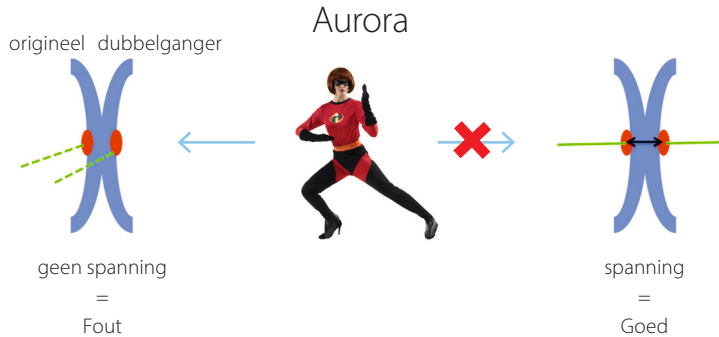
Het ideale scenario is geschetst: Het kinetochoor van het originele chromosoom is verbonden met een tentakel van de ene pool en het kinetochoor van de dubbelganger is verbonden met een tentakel afkomstig van de tegenoverliggende pool van de spindle. Maar moeder natuur houdt wel van wat provocatie. Want regelmatig laat een kinetochoor zich volledig inpalmen door tentakels die van de zelfde pool afkomstig zijn als waar het kinetochoor van het dubbelganger chromosoom al mee aan het flirten is (figuur 6). Een dergelijke verbintenis is voldoende om haar “laat me niet alleen, wacht op mij” smartlap te laten verstommen en dat vormt een groot risico: beide chromosomen, dus origineel en dubbelganger, kunnen nu naar dezelfde pool worden getrokken en na celsplitsing zou daarmee de ene cel een chromosoom te veel hebben en de andere cel één tekort. Ik een beetje meer of minder dan jij.

Deze ongewenste en potentieel gevaarlijke situatie vraagt om de introductie van een groepje superhelden die in staat is hierop adequaat te reageren: het enzym Aurora met haar helpers, de eiwitten INCENP, borealin en survivin. In 2002, wordt door Tomo Tanaka en Kim Nasmyth in gistcellen aangetoond dat het enzym Aurora in staat is de verbintenis tussen het tentakel en kinetochoor te verbreken ¹¹. Daarmee bewerkstelligt zij twee dingen: Het laat het kinetochoor weer uitbarsten in haar smartlap, waardoor de cel wacht met delen, én de kinetochoren krijgen een nieuwe kans om zich te laten grijpen door tentakels afkomstig van tegengestelde polen. Echter zodra de verbindingen tussen de tentakels en de kinetochoren van origineel en dubbel-

ganger de gewenste spanning opleveren, laat Aurora die verbindingen intact (figuur 7). Aurora weet dus op de één of andere manier het onderscheid te maken tussen goede verbindingen die resulteren in een eerlijke verdeling van de chromosomen en foute verbindingen die een oneerlijke chromosoomverdeling tot gevolg hebben. Superheld Aurora is dus een soort moleculaire Sinterklaas die weet wie zoet is en wie stout. Maar hoe weet Aurora dat?

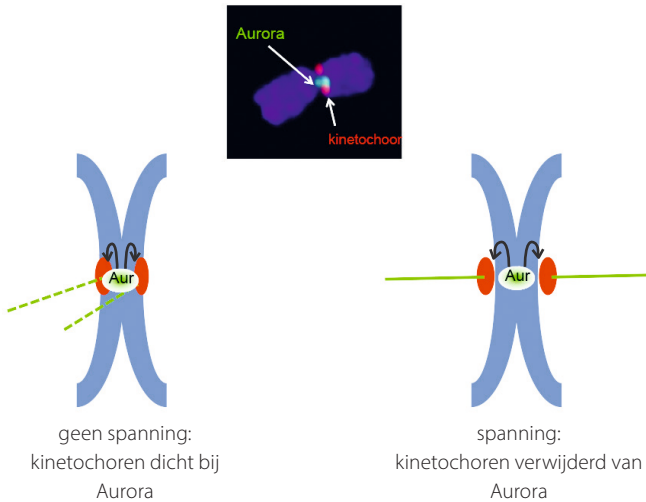


Figuur 6: Goede en foute verbintenissen. Indien origineel en dubbelganger chromosoom zijn verbonden met tentakels afkomstig uit tegenoverliggende polen (goede verbintenis) dan resulteert dit in een eerlijke verdeling van de chromosomen. Een foute verbintenis (origineel en dubbelganger zijn bijvoorbeeld verbonden met tentakels afkomstig uit dezelfde spindle pool) kan een oneerlijke chromosoomscheiding tot gevolg hebben.



Figuur 7: Superheld Aurora maakt onderscheid tussen 'goed' en 'fout'. Het enzym Aurora verbreekt foute kinetochoor-tentakel verbintenissen. De chromosomen krijgen daarmee een nieuwe kans om zich te laten grijpen door tentakels afkomstig uit tegenoverliggende polen (goede verbintenis). Een goede verbintenis wordt niet door Aurora verbroken.

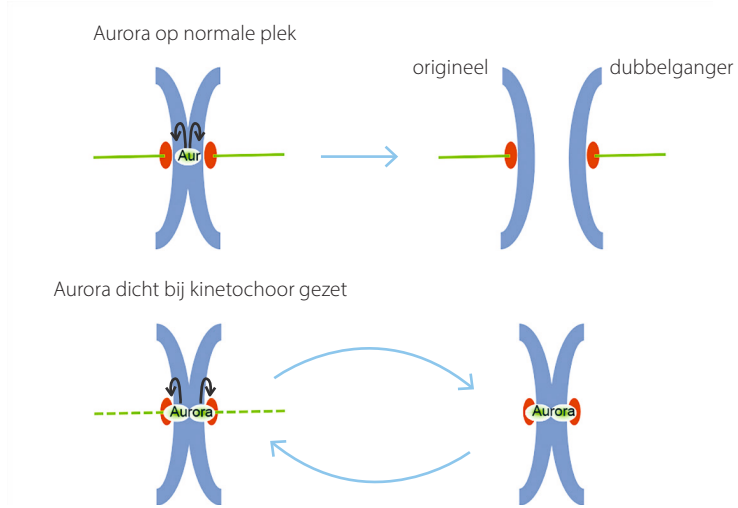
Deze vraag spookt in 2002 rond in de hoofden van vele onderzoekers, waaronder dat van mij en dat van Gerben Vader, destijds onderzoeker in opleiding bij mij. Omdat Aurora op het chromosoom te vinden is precies tussen de kinetochoren van het originele chromosoom en de dubbelganger, ontstaat in het veld het idee dat de afstand tussen Aurora en het kinetochoor wel eens belangrijk zou kunnen zijn. Bij kinetochoor-tentakel verbindingen die geen spanning opleveren en dus 'fout' zijn, zit het kinetochoor dicht in de buurt van Aurora, waardoor zij de tentakels makkelijk van de kinetochoren af kan gooien. Echter, wanneer de kinetochoren verbonden zijn met tentakels afkomstig van tegenoverliggende polen dan levert dat spanning op en worden de kinetochoren weggetrokken uit de buurt van Aurora. Aurora kan er dan dus niet meer bij en de verbindingen blijven intact (figuur 8). Een uitermate simpel model maar hoe bewijs je dat?



Figuur 8: Hoe kan Aurora onderscheid maken tussen 'goed' en 'fout'? Aurora is op het chromosoom te vinden tussen de kinetochoren van het originele chromosoom en de dubbelganger. De idee is dat in het geval van een foute kinetochoor-tentakel verbintenis het kinetochoor dicht in de buurt van Aurora zit, waardoor Aurora de tentakels makkelijk van de kinetochoren af kan gooien. Een goede kinetochoor-tentakel verbintenis levert spanning op en de kinetochoren worden weggetrokken uit de buurt van Aurora. Aurora kan er niet bij en de verbindingen blijven intact.

Gerben heeft om een heel andere vraag op te lossen zitten sleutelen aan één van de helpers van Aurora, INCENP. Het blijkt echter dat hij daarmee Aurora een stukje heeft verplaatst en dichterbij de kinetochoren heeft gezet. Wat we vervolgens zien, is dat zelfs goede kinetochoor-tentakel-verbintissen niet meer gestabiliseerd kunnen worden omdat Aurora de tentakels er maar af blijft gooien (figuur 9). Origineel en dubbelganger chromosoom kunnen daarvoor niet van elkaar gescheiden worden. We realiseren ons dat Gerben het de cellen moeilijker heeft gemaakt om de kinetochoren uit de invloedssfeer van Aurora te trekken. Dit is een spannende bevinding die suggereert dat het prevalerende model waar is, maar het vormt nog geen

sluitend bewijs. Dat bewijs rond krijgen blijkt nog niet zo makkelijk en wederom bevinden we ons in de door Uri Alon beschreven wolk. Totdat de Amerikaanse onderzoeker Mike Lampson ons lab bezoekt en wij onze bevindingen met hem delen. Lampson bekennt met hetzelfde bezig te zijn als wij, maar met een andere experimentele insteek.



Figuur 9: Door Aurora te verplaatsen en dicht bij het kinetochoor te zetten worden zelfs goede kinetochoor-tentakel verbintenissen door Aurora verbroken, en kunnen origineel en dubbelganger chromosoom niet van elkaar gescheiden worden.

Op zo'n moment kan je twee dingen doen. Als een bezetene doorwerken en proberen je eigen bevindingen te publiceren voordat de ander dat doet, óf samenwerken. Dat laatste lijkt de meest voor de hand liggende optie maar dat levert weer een nieuwe uitdaging op: Die van de eerlijke verdeling en positionering van de auteurschappen op de publicatie. Heel banaal in het licht van de grote wetenschappelijke uitdagingen, maar voor de persoonlijke carrière van een onderzoeker helaas nog steeds van groot belang en vaak een reden om JA MAAR te zeggen.

Gelukkig gooien Mike, Gerben en ik na enige discussie de bezwaren overboord, zeggen JA EN en gaan met elkaar in zee. Gezamenlijk hebben we, 40 jaar na Bruce Nicklas, kunnen aantonen hoe spanning de interactie tussen kinetochoor en tentakel kan stabiliseren; namelijk door de kinetochoren letterlijk weg te trekken uit de invloedssfeer van superheld Aurora. En daarmee werd onze wetenschappelijke schoen gevuld met een publicatie in het vaktijdschrift Science ¹². Dit uit mijn professionele leven gegrepen voorbeeld laat mijns inziens mooi zien dat JA EN niet alleen een geïmproviseerde scène, maar ook een wetenschappelijk verhaal verder kan helpen.

Het kankergenoom

Anno 2014 weten we dus dat Aurora en haar helpers bijdragen aan een eerlijke verdeling van de chromosomen tijdens celdeling, en ook hoe dat gebeurt. Bovendien weten we dat kankercellen vaak fouten maken bij die verdeling. Is er wellicht een verband? Functioneert Aurora in sommige kankercellen misschien niet meer als superheld maar als een uitgerangeerde circusartiest?

Toen in de jaren 40 van de vorige eeuw duidelijk werd dat niet eiwit maar DNA de erfelijke informatie bevat, heeft het DNA onderzoek een enorme vlucht genomen. In 1953 werd door Watson en Crick de beroemde dubbelhelix structuur van het DNA ontdekt. Het verklaarde hoe de DNA code gekopieerd kon worden en werd duidelijk dat de volgorde van de vier verschillende letters waaruit het DNA is opgebouwd de erfelijke eigenschappen bepaalt. Ruim twintig jaar later, in 1975, werd het door het werk van onder andere Frederick Sanger mogelijk om de lettercode van kleine stukjes DNA te lezen. En zijn ontdekking heeft er uiteindelijk toe geleid dat we sinds de millenium-wisseling de volgorde van de miljarden letters van het hele menselijke genoom kunnen bepalen.

Inmiddels is het mogelijk om steeds sneller en voor steeds minder geld het complete genoom van cellen en weefsels te lezen. En niet alleen het genoom van gezonde weefsels maar ook het genoom van verschillende soorten kanker. Dit gebeurt nu in een aantal grote onderzoekscentra in de wereld en sinds 2010 ook in Nederland in het Center for Personalized Cancer Treatment, afgekort CPCT¹³. Dit is een door Emile Voest geïnitieerd samenwerkingsverband tussen

drie grote academische kankercentra waar onlangs nog vier andere grote Nederlandse ziekenhuizen zich bij hebben aangesloten. Het doel van het CPCT is om, op termijn, van iedere kankerpatiënt het genoom van zijn of haar tumor in kaart te brengen en te vergelijken met het genoom van zijn of haar gezonde cellen. Geen kanker is hetzelfde. Iedere tumor heeft unieke veranderingen in zijn DNA en daarmee een unieke combinatie van eigenschappen. En aangezien we steeds beter gaan begrijpen welke veranderingen in het DNA ten grondslag liggen aan de ontsporing van de kankercellen, is de verwachting dat we in de toekomst patiënten die therapie kunnen geven die het meeste effect heeft. En misschien nog wel belangrijker: Dat we patiënten geen chemotherapie geven als de tumor daar ongevoelig voor blijkt te zijn. De patiënt blijft zo een hoop nare bijwerkingen bespaard.

Naast therapeutische mogelijkheden leveren deze internationale en nationale kanker genoomprojecten ook een gigantische hoeveelheid informatie op over de veranderingen in het DNA van verschillende soorten kanker in verschillende patiënten. Deze vracht aan informatie wordt op verschillende online platforms aangeboden en is daarmee beschikbaar voor alle onderzoekers. Eerlijk zullen we alles delen. Ook in mijn lab maken we dankbaar gebruik van deze databases. Sanne Hindriksen en Arne Bramer zijn bijvoorbeeld aan het bekijken of er in sommige tumoren wellicht veranderingen zijn te vinden in de genen die coderen voor superheld Aurora en haar helpers INCENP, survivin en borealin. Deze zogenaamde mutaties zouden de slagkracht van de superheld kunnen verminderen, waardoor zij foute verbindingen tussen chromosoom en spindle tentakels niet meer verbreekt en dus een oneerlijke chromosoomscheiding niet meer kan voorkomen.

Fundamenteel onderzoek

Uit het voorgaande moge duidelijk zijn dat mijn onderzoek een fundamenteel karakter heeft: Het biologische proces van celdeling en chromosoomscheiding begrijpen om zo inzicht te krijgen in wat er mis gaat in kankercellen. Op de lange termijn denken we hiermee nieuwe aangrijpingspunten te kunnen vinden waarmee kankercellen specifiek zouden kunnen worden uitgeschakeld. Maar of dat ook echt gaat gebeuren kan ik u nu niet met zekerheid beloven. Ik hoop het, maar zeker weten doe ik het niet. De weg van het laboratorium naar de patiënt is een lange weg met veel hobbels die alleen stap voor stap genomen kunnen worden. Met mijn onderzoek bewandel ik het onzekere begin van die weg. Maar zonder begin geen vervolg en dus ook geen oplossing.

Ik begeef me hiermee op glad ijs, want voor fundamenteel, risicovol onderzoek is steeds minder geld beschikbaar in Nederland. De huidige tendens is dat onderzoek steeds meer praktisch toepasbaar en klinisch relevant dient te zijn. Het moet aansluiten op de economie en zich richten op kennis die de industrie en maatschappij goed van pas komt. De consequentie hiervan is dat er steeds meer geïnvesteerd zal gaan worden in 'veilige' wetenschap, onderzoek waarvan we zo goed als zeker weten dat het binnen afzienbare tijd iets toepasbaars oplevert. Fundamenteel onderzoek legt het daar snel bij af, want de praktische toepasbaarheid laat zich doorgaans moeilijk voorspellen. De natuurkundige Albert Einstein had in 1905 nooit kunnen bevroeden dat zijn relativiteitstheorie vele decennia later het navigatiesysteem in uw auto mogelijk zou maken.

Onderzoeksvoorstellen worden echter tegenwoordig niet meer alleen beoordeeld op wetenschappelijke kwaliteit of originaliteit, maar ook op hoe goed de onderzoeker in staat is de uitkomsten van het onderzoek te voorspellen en in staat is te bedenken hoe deze uitkomsten binnen vijf jaar mens en maatschappij beter zullen maken. Het publiek heeft betaald voor een van te voren vastgelegde afloop van een scène, waardoor onderzoekers steeds meer gedwongen worden om op de gebaande paden te blijven. Een ontwikkeling die toekomstig creatief en inventief onderzoek in de weg staat.

Net als Uri Alon heb ook ik aan den lijve ondervonden dat zijn zogenaamde 'Cloud' zowel onvermijdelijk als noodzakelijk is om tot nieuwe ideeën en ontdekkingen te komen. Maar in het huidige hypercompetitieve onderzoeksklimaat waar onderzoekers worden afgerekend op hun aantallen publicaties en gehonoreerde subsidieaanvragen is er niet veel tijd en ruimte om in die 'Cloud' te blijven ronddolen. Dit is het afgelopen jaar al door verschillende binnen- en buitenlandse onderzoekers, waaronder de initiatiefnemers van Science in Transition ¹⁴, ter discussie gesteld. Ook Nobelprijswinnaar Sydney Brenner ging hier onlangs in een interview fel op in, en noemde zijn collega Frederick Sanger, u weet wel de man die ervoor gezorgd heeft dat wij de DNA code kunnen lezen, als voorbeeld van een wetenschapper die het in het huidige onderzoeksklimaat niet zou hebben gered ¹⁵. Tussen het gepubliceerde werk waarvoor Sanger uiteindelijk zijn eerste en tweede Nobelprijs heeft gekregen zat namelijk een 'Cloud': een periode van meer dan 10 jaar waarin hij niet of nauwelijks publiceerde.

Improvisatie zou op dit punt de wetenschap weleens een dienst kunnen bewijzen. Het kan het creatieve proces een zetje geven, de onderzoeker weer meer oog laten hebben voor het onverwachte, en door wat vaker JA EN te zeggen, zou het samenwerking kunnen bevorderen. Hiermee zou de verblijftijd in de 'Cloud' niet alleen een stuk aangenamer maar ook aanzienlijk korter kunnen worden. Daarnaast ligt bij ons wetenschappers de taak om de schoonheid en het nut van basaal onderzoek beter aan de samenleving uit te leggen. En zeker op het gebied van communicatie kan de onderzoeker veel leren van de improvisator. Op Stanford University, in de Verenigde Staten, krijgen wetenschappers al sinds 1991 improvisatieles om hun communicatievaardigheden te verbeteren ¹⁶. En in het Center for Communicating Science van Stony Brook University in New York, heeft de acteur Alan Alda er zelfs zijn missie van gemaakt (figuur 10). Sommigen onder ons kennen Alan Alda misschien nog wel als chirurg Hawkeye uit de televisieserie M.A.S.H. Ik deel Alda's mening dat iedere onderzoeker een geweldig verhaal te vertellen heeft. Ik citeer Alda ¹⁷: "Every experiment is a great story. Every scientist's experience is a heroic story. There's an attempt to achieve something of value, there's the thrill of knowing the unknown against obstacles. And the ultimate outcome is a great payoff — if it can be achieved. Now, this is drama!"



Figuur 10: De Amerikaanse acteur Alan Alda zet improvisatie in om de communicatievaardigheden van wetenschappers te verbeteren. Hij heeft zijn naam en expertise verbonden aan het 'Alan Alda Center for Communicating Science' van Stony Brook University in New York. Foto links AP Press/Richard Drew.

Vol verwachting

In het licht van de zojuist genoemde ontwikkelingen vraagt u zich misschien af waarom ik überhaupt nog fundamenteel onderzoek verricht. Dat is omdat ik het inventieve karakter van basaal onderzoek ongelofelijk leuk vind, en omdat zonder fundamenteel - in mijn geval- biomedisch onderzoek er uiteindelijk niets meer te vertalen valt naar de kliniek. Tegelijkertijd zullen we nooit weten of bevindingen uit basaal biomedisch onderzoek uiteindelijk nut hebben zonder translationeel en klinisch onderzoek. Ik pleit dan ook voor een eerlijke - gelijkwaardige - verdeling van de onderzoeksgelden over deze drie pijlers van het biomedische onderzoek, in plaats van de huidige situatie waarin het ene type onderzoek ten koste dreigt te gaan van het andere. Daarbij vind ik het een goede zaak dat de medische faculteit van onze universiteit in 2003 is gestart met de Selective Utrecht Medical Master - beter bekend als SUMMA. Sinds 2006 leidt deze master een selecte groep bachelorstudenten op tot arts én onderzoeker, een type dokter dat bij uitstek een bruggenbouwer kan zijn tussen het lab en de kliniek. Ik vind het een voorrecht dat ik binnen deze opleiding als coördinator van de lijn wetenschap het wetenschappelijk onderwijs vorm mag geven en de studenten mag begeleiden bij hun eerste stappen in de roerige wereld van de wetenschap. Om de studenten hierop goed voor te bereiden voeren ze in het eerste jaar van hun studie onder andere een discussie met decaan Frank Miedema van de medische faculteit over hun idyllische beeld van de wetenschap: het gezamenlijk en onbaatzuchtig nieuwe kennis vergaren en delen. Na deze ochtend zijn de studenten een illusie armer en een realistischer beeld rijker. Een goede zaak, alhoewel ik me wel afvraag of ik hier op deze plek had gestaan als ik

dit droombeeld van de wetenschap al in een vroeg stadium van mijn opleiding had moeten opgeven. Inmiddels gepokt en gemazeld blijft mijn hart nog steeds vol verwachting kloppen. Niet meer in afwachting van Sinterklaas, maar van onverwachte onderzoeksresultaten waarmee we de wereld weer een klein beetje beter begrijpen.

Dankwoord

Dames en heren, hiermee nadert het einde van mijn rede, maar niet voordat ik een aantal woorden van dank met u heb gedeeld.

Ik dank de leiding van de divisie Interne Geneeskunde en Dermatologie, en de speerpunttrekkers van het s-peerpunt Personalized Cancer Care van het UMC Utrecht voor hun voordracht voor deze leerstoel, en de Raad van Bestuur van het UMC Utrecht en het College van Bestuur van de Universiteit Utrecht voor hun besluit deze leerstoel aan mij toe te vertrouwen.

Bij het schrijven van deze rede werd ik geconfronteerd met een aantal principes die ook in het theater vaak worden gebezigd : “Kill your darlings, less is more”. Om die reden heb ik slechts een klein deel van het onderzoek kunnen belichten waar in het verleden en heden door verschillende zeer gemotiveerde en getalenteerde mensen in mijn lab aan is en wordt gewerkt. Ingrid Adriaans, Sibel Bayrak, Arne Bramer, Carin Cruijssen, Arianne de Fockert, Michael Hadders, Rutger Hengeveld, Sanne Hindriksen, Armando van der Horst, André Maia, Amanda Meppelink, Silvie Trantirkova, Gerben Vader, Maike van der Waal, en alle studenten die in mijn lab stage lopen en hebben gelopen. Dank jullie wel. Het is een waar genoeg om omringd en geïnspireerd te worden door zulke slimme en enthousiaste mensen. Zonder jullie had ik hier niet gestaan! Eén persoon verdient bijzondere aandacht en dat is Martijn Vromans. Al ruim 8 jaar mijn steun en toeverlaat en vraagbaak van het lab. Martijn, dank voor al je bijdragen aan publicaties en proefschriften, je inzet en loyaliteit van de afgelopen jaren en voor je hulp bij het organiseren van

deze dag. Ik hoop dat we nog vele jaren mogen samenwerken.

Vier leermeesters hebben mij wetenschappelijk gepokt en gemazeld, maar bovenal geïnspireerd: René van Lier, Jürg Tschopp, René Medema en Emile Voest.

Professor René van Lier. Toen ik als Leidse student mijn afstudeerstage kwam doen in jouw lab in Amsterdam, was ik verre van zeker dat ik een wetenschappelijke carrière ambieerde. Na een week te hebben rondgelopen in jouw lab was ik om. Mijn passie voor en plezier in het doen van onderzoek zijn in jouw lab ontvlamd en sindsdien niet meer gedoofd. Dankjewel daarvoor.

Wijlen Professor Jürg Tschopp van de Universiteit van Lausanne in Zwitserland. Een biochemicus van formaat die de basale bevindingen uit zijn lab moeiteloos wist uit te werken naar klinische toepassingen. Ik beschouw het als een grote eer dat ik een tijd in zijn lab onderzoek heb mogen doen.

Professor René Medema. In jouw lab heb ik mijn eerste schreden gezet in het celdelingsveld. Ik waardeer het enorm dat je mij de ruimte en support hebt gegeven om mijn eigen onderzoekslijn en groep te starten. Het ongelooflijke enthousiasme en gemak waarmee jij wetenschap bedrijft is aanstekelijk. En doordat je altijd een bijzondere groep mensen om je heen hebt weten te verzamelen was het goed toeven in jouw lab. Met jou wil ik ook de mensen die in het verleden en heden in jouw lab hebben gewerkt en werken hartelijk bedanken.

Professor Emile Voest. Manager, wetenschapper maar bovenal dokter met hart voor de kankerpatiënt. Als er één iemand bruggen weet te slaan tussen lab, kliniek, en diverse maatschappelijke stakeholders dan ben jij het wel. Toen ik in 2005 bij de afdeling Medische Oncologie kwam werken heb ik vanaf de zijlijn kennis gemaakt met het klinische bedrijf. Een nuttige ervaring voor een onderzoeker, die in één woord kan worden samengevat: Respect! Respect voor de wijze waarop mijn voormalige collega's van de Medische Oncologie alle ballen in de lucht weten te houden: én onderzoek doen, én de patiënt van de best mogelijke zorg voorzien. Emile, dank ook dat je me regelmatig uit mijn 'comfortzone' hebt weten te halen zodat ik kwaliteiten in mijzelf heb aangeboord waarvan ik niet wist dat ik ze had.

Claudia Rhebergen en Livio Kleij, ik ben jullie zeer erkentelijk voor al het ondersteunende werk dat jullie verrichten om een laboratorium naar behoren te laten draaien. En Claudia speciale dank voor je hulp bij het mogelijk maken van deze dag.

Professor Geert Kops, collega hoogleraar in de afdeling Medische Oncologie en sinds januari van dit jaar in de afdeling Molecular Cancer Research. Wij delen wat af: Onze passie voor de delende cel, onze labs, onderwijs. Ik hoop van harte dat we ook in de toekomst veel blijven delen. Ik dank jou en de mensen in jouw lab voor de constructieve wetenschappelijke input en discussies. Je bent het levende voorbeeld van iemand die een kritische houding ten opzichte van onderzoek weet te combineren met het zeggen van JA, EN! En dat maakt dat het zeer plezierig samenwerken is met jou.

Ik dank mijn huidige collega's van de afdeling Molecular Cancer Research, en het Center for Molecular Medicine, in het bijzonder Professor Hans Bos, voor het feit dat ik sinds 1 januari deel mag uitmaken van dit nieuwe onderzoekscentrum.

Is er leven buiten de wetenschap? Jazeker! Het zal u niet verbazen dat het in mijn geval onder andere bestaat uit: improvisatietheater. Improviseren doet een mens vaak samen met zeer leuke mensen, en zo ook ik. Ik dank mijn impro vrienden voor de vele hilarische avonden, en in het bijzonder Wilma van Tuyl, Henk van der Steen en Karen Lagendijk, voor hun hulp en inspiratie bij het schrijven van deze oratie.

Vriendinnen en vrienden met wie ik al sinds mijn studietijd lief en leed deel, ik koester jullie vriendschappen en verheug me erop straks het glas met jullie te heffen.

Professor Linde Meyaard, collega-onderzoeker en harts-vriendin. De vele malen dat jij mij met raad en daad terzijde hebt gestaan op zowel professioneel als persoonlijk vlak zijn ontelbaar en heel belangrijk voor mij. Dank dat je er altijd voor me bent en dat je je voortvarendheid ook voor deze dag hebt willen inzetten.

Nico, Hugo en Michiel Lens, mijn broers en Angélique, Paulien en Christin, mijn schoonzussen. Samen met jullie prachtige kinderen vormen jullie mijn hechte en warme familie waarop ik altijd kan terugvallen. Dank jullie wel.

Mijn lieve ouders Gé en Jeany Lens. Jullie hebben mijn wetenschappelijke carrière op heel veel manieren gefaciliteerd. Jullie nooit aflatende steun en toewijding

hebben er toe bijgedragen dat ik hier als hoogleraar sta. Eerlijk zijn, eerlijk delen en zorgen voor anderen zijn belangrijke waarden die jullie mij hebben meegegeven en die ik hopelijk ook uitdraag en toepas in mijn werk en dagelijks leven.

Beter laat dan nooit! Kent u die uitdrukking? Frank, met jouw muzikaliteit en hartelijkheid maak jij mijn leven tot een groot feest. Jouw humor en onvoorwaardelijke steun maken me heel gelukkig. Met jou is ook je prachtige dochter Kayla in mijn leven gekomen. Dankjewel dat jullie er zijn.

Tot slot wil ik u allen danken voor uw aandacht en aanwezigheid.

Ik heb gezegd.

Geselecteerde referenties

(incl. links)

1. Johnstone K. (1997). *Impro: Improvisation and the Theatre* (Routledge, New York, USA).
2. <http://www.tedxlausanne.org/speakers/uri-alon>
3. Duijf P. H., Schultz N., Benezra R. (2013). Cancer cells preferentially lose small chromosomes. *Int. J. Cancer* 132:2316.
4. Hanahan D., Weinberg R. A. (2011). Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* 144:646.
5. Von Hansemann D. P. (1897). *Die mikroskopische Diagnose der bösartigen Geschwülste*. (Hirschwald, Berlin, Germany).
6. Boveri T. (1914). *Zur Frage der Entstehung maligner Tumoren*. (Fisher, Jena, Germany)
7. Brummelkamp T. R., Bernards R., Agami R. (2002). A system for stable expression of short interfering RNAs in mammalian cells. *Science* 296:550.
8. Lens S. M., Wolthuis R. M., Klomp maker R., Kauw J., Agami R., Brummelkamp T., Kops G., Medema R. H. (2003). Survivin is required for a sustained spindle checkpoint arrest in response to lack of tension. *EMBO J.* 22:2934.
9. Dietz R. (1958). Multiple Geschlechtschromosomen bei den cipriden Ostracoden, ihre Evolution und ihr Teilungsverhalten. *Chromosoma* 9:359.
10. Nicklas R. B., Koch C. (1969). Spindle fiber tension and the re-orientation of mal-oriented chromosomes. *J. Cell Biol.* 43:40
11. Tanaka T. U., Rachidi N., Janke C., Pereira G., Galova M., Schiebel E., Stark M. J., Nasmyth, K. (2002). Evidence that the Ipl1-Sli15 (Aurora kinase-INCENP) complex promotes chromosome bi-orientation by altering kinetochore-spindle pole connections. *Cell* 108:317.
12. Liu D., Vader G., Vromans M. J., Lampson M. A., Lens S. M. (2009). Sensing chromosome bi-orientation by spatial separation of Aurora B kinase from kinetochore substrates. *Science* 232:1350.

13. <http://www.cpct.nl/nl.aspx>
14. <http://www.scienceintransition.nl>
15. <http://kingsreview.co.uk/magazine/blog/2014/02/24/how-academia-and-publishing-are-destroying-scientific-innovation-a-conversation-with-sydney-brenner/>
16. Bernstein R. (2014). Communication: Spontaneous scientists. *Nature* 505:121.
17. http://www.nytimes.com/2014/02/25/science/alan-alda-wants-to-make-science-accessible.html?_r=0

Prof. dr. Susanne Lens (1969) is per 1 april 2013 benoemd tot hoogleraar Genomische Instabiliteit aan het UMC Utrecht. Ze studeerde Biomedische Wetenschappen aan de Universiteit Leiden, waarna zij promotieonderzoek verrichtte in het Centraal Laboratorium voor de Bloedtransfusiedienst (het tegenwoordige Sanquin) te Amsterdam onder begeleiding van Prof. dr. René van Lier en Prof. dr. Rien van Oers. In 1998 promoveerde zij op het proefschrift: 'Cell surface receptors regulating normal and malignant B-cell growth'.

Van 1999-2001 was zij als KWF fellow werkzaam in het Instituut Biochimie van de Universiteit van Lausanne, Zwitserland. In het lab van wijlen Prof. Jürg Tschopp bestudeerde zij of de deregulatie van celdood remmende eiwitten kanker kan veroorzaken. Hier werd haar interesse voor het eiwit survivin gewekt. Zij zette haar werk aan survivin en het chromosomaal passenger complex voort in het lab van Prof. dr. René Medema (van 2001-2005 in het Nederlands Kanker Instituut te Amsterdam, en vanaf 2005 in het UMC Utrecht).

Sinds 2006 leidt zij haar eigen onderzoeksgroep (tot 2014 bij de afdeling Medische Oncologie en sinds 1 januari 2014 bij de afdeling Molecular Cancer Research) in het UMC Utrecht ondersteund door diverse subsidies van KWF en NWO (Vidi, Vici). Haar onderzoek richt zich op het ontrafelen van de moleculaire mechanismen die ervoor zorgen dat de verdeling van de chromosomen tijdens celdeling foutloos verloopt in gezonde cellen, en op het begrijpen waarom dit verdelingsproces minder eerlijk verloopt in kankercellen.

Bezoekadres:
Heidelberglaan 100
3584 CX UTRECHT

Postadres:
Postbus 85500
3508 GA UTRECHT

www.umcutrecht.nl
T. +31 (0)88 75 555 55