



‘Zeg nooit tegen
een wetenschapper
dat iets niet kan’

Schaakspel met de dood

Kanker is binnen afzienbare tijd een **chronische ziekte**. Moleculair oncoloog René Bernards is daarvan overtuigd, en persoonlijke kankerbehandeling gaat het verschil maken. ‘Sequensen is op termijn net zo makkelijk als een suikerbepaling. Maar de interpretatie ervan is godvergeten lastig.’

ANNE VAN KESSEL

Het had niet veel gescheeld of hij had nooit met oncogenen gewerkt. “Ik ben per toeval in het kankeronderzoek geroeld”, vertelt hoogleraar moleculaire carcinogenese René Bernards. “Piet Borst wilde me niet hebben, dus ik kwam bij mijn tweede keus terecht: een promotietraject in Leiden met adenovirussen. Achteraf ben ik Piet enorm dankbaar”, vertelt hij lachend. Over de moleculaire biologie heeft hij nooit twijfels gehad. “Al vanaf de eerste stage tijdens mijn studie was me duidelijk waarom de moleculaire genetica zo wild opwindend is. We zagen destijds voor het eerst dat je een erfelijk syndroom kunt koppelen aan een zichtbare mutatie in het DNA. Dat vond ik het mooiste wat er was en het leverde het ene artikel na het andere op in *Nature* en *Cell*.” 30 jaar later is dat niet anders, al richt hij zich de laatste jaren meer op de klinische toepassing van zijn onderzoek. In 2003 richtte hij het bedrijf Agendia op voor de ontwikkeling van de MammaPrint, een test die laat zien hoe agressief een borsttumor is.

Onlangs ontving u de KNAW oeuvreprijs. Op welke prestatie bent u het meest trots?

“De MammaPrint. Inmiddels hebben 25.000 vrouwen een testresultaat gehad. Uiteindelijk doen we ons onderzoek niet voor een *Nature*-publicatie, maar om patiënten beter te maken. Geen enkel groot diagnostisch bedrijf zag de MammaPrint zitten. Maar zeg nooit tegen een wetenschapper dat iets niet kan, dan wordt hij boos. Dus richtte ik zelf Agendia op. Inmiddels zijn we 10 jaar en 120 miljoen euro verder. Maar we zijn er nog niet, we willen dat de MammaPrint *standard of care* wordt. Eind volgend jaar komen de resultaten van de gerandomiseerde, prospectieve Mindact-studie met 6600 patiënten en 5 jaar follow-up. Dat wordt de *slam dunk*.”

U zegt vaak dat over 20 jaar 90 procent van de kanker chronisch is. Waar baseert u dat op?

“Deze uitspraak lukt bij sommigen een discussie uit over de genoemde termijn.

Als je de vijfjaarsoverleving in een grafiek uitzet, zie je dat we 0,5 tot 0,7 procent per jaar winnen. Die toename is het resultaat van verbeterde chirurgie, bestraling, chemo, et cetera. Natuurlijk gaan die innovaties door de komende jaren. We zitten nu op 63 procent, als je dat extrapoleert naar 2033 kom je al rond 80 procent uit. Die hebben we dus al in onze zak, zonder iets extra's te doen. Als *personalized medicine* een innovatie is die echt wat toevoegt, en daar is de hele medische wereld van overtuigd, dan moet die wel voor een knik van 80 naar 90 procent in de curve kunnen zorgen. Mensen schrikken van dat getal, maar de cijfers laten zien dat we richting schaakmat gaan.”

Waarom gaat personalised medicine het verschil maken?

“Iedere tumor is uniek en daarom moeten we de behandeling anders aanpakken. Medicijnen die, in tegenstelling tot chemotherapie, de werking van één eiwit blokkeren dat door een mutatie te veel of verkeerd wordt gemaakt, werken goed. Maar

resistentie treedt vaak snel op. Iedere kanker heeft een ontsnappingsroute die hij gebruikt als zijn voorkeursroute geblokkeerd is. Simpel uitgelegd: ik woon in Abcoude en kan naar het Nederlands Kanker Instituut de A10 of de A9 nemen. Als de A9 vaststaat, neem ik de A10 en omgekeerd. Als ze beide vol staan kom ik niet op mijn werk. Zo werkt het ook in de tumor. Door doelgerichte medicijnen te combineren leg je beide routes plat.”

Hoe vinden jullie de alternatieve route van de tumor?

“Alle signaleringsroutes in de cel worden aangestuurd door eiwitkinases. In totaal zijn dat er 518 en bij kanker zijn juist deze genen vaak gemuteerd. De doelgerichte therapieën richten zich tegen deze kinases. Met RNA-interferentie inactiveren we die één voor één in de aanwezigheid van een doelgericht medicijn. Ter vergelijking: als je niet zou weten dat de A10 een goed alternatief is voor de A9, blokkeer je één voor één de 517 overige wegen in combinatie met de A9 om te kijken wanneer de auto niet meer bij het NKI aankomt. Als je ▶

FEITELIJK

René Bernards

2013 Prijs Akademietoelagen KNAW voor zijn oeuvre

2013 Koningin Wilhelmina Onderzoeksprijs KWF Kankerbestrijding ('12)

2005 Spinozapremie NWO

2003-heden *chief scientific officer* biotechnologiebedrijf Agendia

1994-heden deeltijdhoogleraar moleculaire carcinogenese, Universiteit Utrecht

1992-heden hoofd moleculaire carcinogenese, Nederlands Kanker Instituut (NKI-AvL)

1988-1992 universitair docent, Harvard Medical School, Boston, VS

1985-1988 postdoc oncogenetica, Whitehead Institute, Cambridge, VS

1984 promotie moleculaire biologie (cum laude), Universiteit Leiden

► de ontsnappingsroute weet, moet je op zoek naar een passend medicijn dat je combineert met het bestaande middel. Zo beschreven we vorig jaar maart in *Nature* hoe BRAF-gemuteerde darmtumoren niet op een BRAF-remmer reageerden, terwijl BRAF-gemuteerde melanomen dat heel goed doen. De darmtumor bleek de EGFR-route als ontsnapping te hebben, en daar is al een remmer voor. De combinatie werkte fantastisch. 8 maanden later behandelden we de eerste patiënten in een klinische trial. 4 maanden daarna hadden we de eerste patiënt met een gedocumenteerde slinking van de tumor.”

Waar zijn jullie nu mee bezig?

“Ik bekijk op dit moment kinaseveranderingen bij vijfhonderd borsttumoren. We sequensen selectief alle kinases. Als je naar weinig genen kijkt, kun je veel dieper kijken en dan pik je veranderingen sneller op. Met dezelfde techniek vonden we in longkanker twee mutaties die alle grote genoomcentra gemist hadden. Dat komt doordat zij naar veel meer genen kijken. Wij kijken specifiek naar translocaties, mutaties waardoor een nieuw fusiegen ontstaat en de kinase hyperactief wordt. Als je die mutaties kunt remmen, heeft dat gigantische effecten.”



‘Moleculaire genetica is wild opwindend’

Hoe blijven jullie de kanker een stap voor?

“Ik zie de behandeling van kanker als een soort schaakspel. Wij doen een zet door een route af te snijden, de kankercel doet een tegenzet door zijn alternatieve route te activeren. Wij zien dat en onze volgende zet blokkeert zijn alternatieve route. De kankercel zoekt dan een parallelle route, want ook tegen combinatie-therapie zal resistentie ontstaan. Als we straks dankzij het onderzoek met RNA-interferentie van alle mutaties de bijbehorende tegenzet weten, kunnen we de ontsnappingsroutes op voorhand afsluiten. Hierdoor bereik je langer durende remissies en wordt kanker chronisch. Het is niet alleen theorie: kankercellen hebben bijna alle ontsnappingsroutes die we in het lab vinden ook bedacht en gebruikt bij patiënten.”

Bedacht?

“Ja, kankercellen zijn slimme donders waarvan wij veel kunnen leren. Humane tumoren sequensen vind ik daarom een van de leukste dingen om te doen. Gelukkig weten steeds meer mensen dat. Gisteravond kreeg ik een telefoontje van een chirurg met een patiënt die resistent was geworden op een experimenteel middel. Of ik materiaal wilde hebben. Om 9 uur stond hier een taxi met een liter bloederig longvocht voor de deur. Dat is toch schitterend? Nu kan ik uitzoeken hoe de tumor aan die therapie kon ontsnappen.”

Een andere ontsnappingsmanier is via epitheliale-mesenchymale transitie (EMT), is die ook met nieuwe therapie tegen te gaan?

“Alle epitheliale tumoren kunnen EMT als truc gebruiken om aan therapie te ontsnappen. De cellen van de primaire tumor verliezen dan hun onderlinge binding en worden mesenchymale cellen, ofwel bindweefselcellen. Je ziet het bij long-, pancreas-, darm-, en borstkanker. Bindweefselcellen zijn sneller resistent, zowel tegen de klassieke chemo als tegen de doelgerichte therapieën. Bij de transitie speelt het eiwit TGF β een belangrijke rol. Daarom onderzoeken we nu of we met TGF β -remmers tumoren die de transitie hebben doorgaan weer gevoelig kunnen maken voor therapie. Daarnaast ben ik met Agendia een test aan het ontwikkelen die laat zien of EMT heeft plaatsgevonden en of het geven van een TGF β -remmer zinvol is, maar die staat nog in de kinderschoenen.”

lig kunnen maken voor therapie. Daarnaast ben ik met Agendia een test aan het ontwikkelen die laat zien of EMT heeft plaatsgevonden en of het geven van een TGF β -remmer zinvol is, maar die staat nog in de kinderschoenen.”

Hoe staat het met de tumorbibliotheek uit jullie campagne ‘Tegen gelijke behandeling’?

“Binnen het *Centre for Personalized Cancer Treatment*, waarin we samenwerken met het Erasmus MC en het UMC Utrecht, hebben we in onderzoeksverband al enkele honderden biopten verzameld en gesequencet. Per patiënt brengen we de relevante mutaties in kaart, in combinatie met de behandelgegevens en het

ziekteverloop. Dat is een unieke aanpak. In andere grote databanken zijn vaak alleen de mutatiegegevens bekend, maar niet de reactie op therapie. Binnen het AvL Ziekenhuis willen we uiteindelijk van iedere patiënt een genprofiel gaan maken, maar om daar een begin mee te maken moeten we eerst ten minste 5 miljoen euro ophalen.”

Waar kijken jullie naar in het tumorgenoom?

“De 200 meest frequent gemuteerde genen. Dat zijn zowel *actionable mutations*, waar al geneesmiddelen voor zijn, als mutaties die voorlopig alleen voorspellende waarde hebben voor het ziekteverloop.”

Zal sequensen straks overal tot de standaarddiagnostiek behoren?

“Ja, maar dat betekent niet dat het ook overal gedaan zal worden. Op zich is het sequensen zelf op termijn net zo makkelijk zijn als een suikerbepaling. Maar de interpretatie van die complexe veranderingen in het DNA is godvergeten lastig en de inzichten veranderen dagelijks. Je kunt niet verwachten dat ze in Drachten helemaal up-to-date zijn. Er moet één multidisciplinair expertisecentrum zijn waar de interpretatie plaatsvindt, met genetici, klinici en farmacologen. Het *Centre for Personalized Cancer Treatment* zou die rol kunnen vervullen.”