

Binnenlands nieuws

Begin oktober nam professor D. Bootsma afscheid van de genetica aan de Erasmus Universiteit van Rotterdam. Zijn groep behoort met de ontdekking van de oorzaak van chronische myeloïde leukemie en de ontrafeling van het nucleotide-excisie-reparatiesysteem tot de wereldtop van DNA-onderzoekers. Een gesprek met Dirk Bootsma.

Nee, stoppen vindt hij niet erg. Hij kan terugkijken op een fascinerende periode waarin hij veel gezien en meegemaakt heeft, maar waarin er ook veel is bereikt. 'Bovendien wordt het werk voortgezet door een uitstekende opvolger (prof. Jan Hoeijmakers) die zo niet nog een betere onderzoeker is dan ik was', zegt Bootsma bescheiden.

Beleefd heeft hij zeker veel. Neem bijvoorbeeld de 2e internationale 'Human gene mapping'-conferentie die hij in 1974 in Noordwijkerhout organiseerde. Tweehonderd 'genemappers' van de hele wereld, de voorlopers van het huidige 'Genomics'-onderzoek, kwamen daar bij elkaar, trots dat ze de chromosoomlocatie van 40 menselijke genen in kaart hadden kunnen brengen. Het moesten er 100.000 worden, dachten ze. Toen in 2001 het volledige menselijke genoom op DNA-niveau bekend werd gemaakt, bleken het er 'slechts' 30.000 te zijn. 'Maar met de kennis die ik nu heb', zegt Bootsma, 'kan ik wel begrijpen waarom de mens maar weinig genen nodig heeft'. Dat congres was ook om een andere reden bijzonder. De onderzoekers repeteerden daar op de plaatselijk aanwezige instrumenten (orgel, piano) harder voor de muzikale sessies die Bootsma had geprogrammeerd dan dat zij oefenden op hun wetenschappelijke voordrachten. 'Een goede sfeer brengt samenhang en dat is erg belangrijk om goed onderzoek te kunnen doen. Helaas wordt dat bij die enorme grote congressen van tegenwoordig vaak vergeten'.

Inmiddels was bij patiënten met chronische myeloïde leukemie een afwijkend chromosoom 22 ontdekt. Bootsma, die genkartering eigenlijk maar saai vond – 'het is een soort beschrijvende anatomie', zegt hij erover – vond het leuker om uit te gaan zoeken wat er met chromosoom 22 aan de hand was. Hij stapte over naar, zoals men nu zou zeggen, 'functional genomics'. De chromosoom-22-puzzel samen met de latere klonering van verschillende DNA-reparatiegenen en de ontrafeling van het nucleotide-excisie-DNA-reparatiesysteem vormden de twee hoofdlijnen van onderzoek op zijn afdeling.

Het afwijkende chromosoom 22 bleek een translocatie te zijn van chromosoom 9 en 22. Daardoor ontstaat een nieuw chromosoom: het Philadelphia-chromosoom. Dit chromosoom wordt alleen gezien bij chronische myeloïde leukemie (CML) en leidt door de vorming van een nieuw fusiegen tot activatie van het *c-abl*-proto-oncogen. Dit Nederlandse 'kankermodel' haalde het televisieprogramma *Brandpunt* en Bootsma mocht aan de burgers uitleggen hoe het mechanisme van oncogene activatie in elkaar steekt. De euforie over de ontdekking lokte bij anderen de belofte uit dat er binnen 5 jaar een pil tegen CML zou zijn. Nog is Bootsma daarover verontwaardigd. 'Hoe kunnen mensen toch zo iets zeggen en op die manier valse hoop geven', zegt hij. Maar de pil voor chronische leukemie kwam er wel (imatib van Novartis Pharma), zij het in 2001 – 20 jaar na het *Brandpunt*-programma. Het Philadelphia-model staat nu in veel leerboeken beschreven. Het liet voor het eerst zien hoe een chromosoomtranslocatie tot kanker kan leiden. Later zijn ook bij andere vormen van kanker chromosomale afwijkingen geïdentificeerd. Hoe ontstaan chromosomale afwijkingen? Wat gebeurt er op DNA-niveau bij de beschadiging door uv-straling, sigarettenrook, röntgenstralen of chemische stoffen? Hoe gaat de cel er mee om? Hoe vindt DNA-reparatie plaats? Het zijn vragen die Bootsma bezighielden.



Prof.dr.D.Bootsma: onderzoeker pur sang.

Cruciaal voor zijn wetenschappelijke carrière noemt hij de werkperiode waarmee hij zijn loopbaan begon in het Medisch-Biologisch Laboratorium van de Rijksverdedigingsorganisatie in Rijswijk (tegenwoordig TNO). Het lab dat onder leiding stond van prof. Jaap Cohen was een broedstuf voor creatieve ideeën en vormde samen met het lab van prof. Edward Charles Slater van de Universiteit van Amsterdam de bakermat van de Nederlandse biochemie. Bij Cohen werkte Bootsma aan de vraagstelling of menselijke cellen die in verschillende fasen van deling verkeren, verschillen in hun gevoeligheid voor ioniserende en uv-straling. Dit is niet ondenkbaar, omdat tijdens de voorbereidingen voor de celdeling de compacte structuur die het DNA in de celkern heeft, zich ontvouwt zodat de 2,5 m lange DNA-streng gerepliceerd kan worden. Hij veronderstelde dat verschillen in het herstel van de aangebrachte DNA-schade de oorzaak konden zijn van de verschillen in stralingsgevoeligheid van de cellen. Het onderwerp leidde tot een proefschrift en later, toen hij was aangesteld in Rotterdam, ook tot het onderzoek naar het mechanisme van DNA-reparatie. Centraal stond in dat onderzoek de opheldering van de oorzaak van erfelijke ziekten – waaronder xeroderma pigmentosum (XP) – waarbij de DNA-reparatie ofwel het nucleotide-excisiereparatie(NER)-systeem defect is. Bootsma was daarbij één van de eersten in Nederland die menselijke cellijnen gekweekt uit de huid van patiënten gebruikten voor genetische analyses, een techniek die door Galjaard en anderen is uitgebouwd tot de (prenatale) diagnostiek van erfelijke stofwisselingsziekten.

Bootsma volgde de suggestie van professor Guido Pontecorvo op om de celfusie benadering uit de schimmelgenetica toe te passen op menselijke cellen en hij besloot fibroblasten van verschillende XP-patiënten te fuseren. Al snel bleek dat de NER-defecten door complementatie in gefuseerde cellen waren op te heffen. Anders gezegd: de defecten lagen op verschillende plaatsen in het genoom. Maar op welke plaatsen? In 1973 kwam er een door zijn collega Lex van der Eb in Leiden ontwikkelde techniek beschikbaar waarmee vreemd DNA in gekweekte menselijke cellen kon worden ingebracht. Tevens werd 2 jaar later de recombinant-DNA-technologie geïntroduceerd, waarmee DNA-fragmenten op grote schaal konden worden geproduceerd en in kaart gebracht. Beide technieken vormden de basis voor de ontrafeling van het NER-mechanisme. In 1984 klonerde de groep van Bootsma het eerste DNA-

reparatiegen van de mens: *ERCC1*. Een sleutel tot het model werd de klonering van het reparatiegen *ERCC3*. Introductie van dit gen in fibroblasten van XP-patiënten leidde tot correctie van het genetisch defect, zodat door uv-stralen beschadigd DNA weer hersteld werd. Later zou blijken dat het gen niet alleen een rol speelt in de DNA-reparatie, maar ook in de transcriptie van DNA naar RNA. Een dubbele functie dus, die een verklaring gaf voor de klinische symptomen van de XP-patiënten die niet in verband konden worden gebracht met een DNA-reparatiedefect. Dubbele functies zijn volgens Bootsma tevens een verklaring waarom mensen met maar 30.000 genen toe kunnen. 'De natuur is efficiënt', zegt hij. 'Een gen kan verschillende eiwitten leveren en een eiwit kan meerdere functies hebben'. De keerzijde van een dergelijk systeem is echter wel dat één kleine mutatie tot verstoring van verschillende processen kan leiden.

Op dit moment zijn bijna alle genen die bij XP betrokken zijn, geïdentificeerd en hun functies zijn grotendeels in kaart gebracht. Dit geldt ook voor de twee andere NER-defectziekten, te weten het Cockayne-syndroom en trichothiodystrofie (vroegtijdige veroudering; zie 2002:1388). Ook zijn de eerste genetisch gemodificeerde muizen beschikbaar waarmee men het DNA-reparatiesyndroom in vivo kan bestuderen.

'Het is zo boeiend,' zegt de hoogleraar 'dat een mutatie in het meest elementaire en conservatieve mechanisme van de cel, de DNA-transcriptie, in enkele gevallen toch levensvatbaar blijkt'. Het heeft hem van zijn klinische collega's wel eens het verwijt opgeleverd dat hij alleen maar aan zeldzame ziekten werkt. 'Maar juist de zeldzaamheid van de ziekte wijst op het levensbelang van het onderliggende mechanisme', zegt hij. 'Daarom zijn in de meeste gevallen mutaties in erbij betrokken genen letaal'. Hij begrijpt wel dat artsen hun patiënten graag meteen willen helpen en daarom niet direct het nut van langdurend fundamenteel onderzoek inzien. Toch is volgens hem het ontrefelen van deze mechanismen nodig om ooit gericht defecten te kunnen herstellen. In dit verband is het interessant dat inmiddels is aangetoond dat ook bij borstkanker en darmkanker defecten in DNA-reparatiegenen betrokken kunnen zijn.

Het fuseren van medische faculteiten met academische ziekenhuizen ziet hij wel als een bedreiging voor fundamenteel onderzoek. 'Maar', zo zegt hij laconiek, 'als de kwaliteit van het onderzoek goed is, dan is de universiteit er maar wat blij mee'.

Bootsma heeft vele prijzen in ontvangst mogen nemen, maar de mooiste vond hij toch wel de Louis Jeantet Prize for Medical Research in Europe, die hij in 1995 samen met zijn opvolger Jan Hoeijmakers voor het werk aan DNA-reparatie kreeg toe-

gekend. 'Het kwam als een volkomen verrassing, zo'n prestigieuze prijs – de Jeantetprijs wordt gezien als een soort Europese Nobelprijs. Ja, daardoor was ik erg getroffen', glundert de hoogleraar.

Was hij toch niet liever clinicus geweest? Bootsma twijfelt even. Maar bij de vraag zijn droomexperiment te beschrijven wordt alles duidelijk. Nee dus. Want hij zou niets liever willen doen dan tot op de bodem uitzoeken waarom muizen met een defect DNA-reparatiegen binnen 3 weken sterk verouderd zijn: hij is onderzoeker pur sang.

F.KIEVITS
M.T.ADRIAANSE

Personalia

Overleden. Mw.E.G.Harff, patholoog, in de leeftijd van 83 jaar (22 september 2002), Alkmaar. Mw.B.P.M.Plessen, internist, in de leeftijd van 84 jaar (19 september 2002), Oldenzaal.

Promoties. Te Amsterdam (Universiteit van Amsterdam) M.E.Lenior op proefschrift *The social and symptomatic course of early-onset schizophrenia. Five-year follow-up of a psychosocial intervention*; (Vrije Universiteit) H.J.van de Vrugt op proefschrift *Characterization and targeted disruption of Fanconi anaemia gene homologues in mice*; te Leiden mw.A. Bootsma-van der Wiel op proefschrift *Disability in the oldest*, R.A.Faaij op proefschrift *The clinical pharmacology of novel antithrombotic compounds*, R.P.M.van Gijlswijk op proefschrift *Methods for the sensitive detection of biomolecules in situ*, P.Meijer op proefschrift *Quality assessment of haemostasis assays* en mw.Y.W.Subronto op proefschrift *Antigen recognition and immunopathogenesis of tuberculosis: clinical studies in Yogyakarta, Indonesia*; te Rotterdam mw.A.C.Lambooy op proefschrift *Ontwikkeling van ouderdomsgebonden maculopathie: een histochemische en moleculaire benadering*, F.A. Lindeboom op proefschrift *The devil in the level: de rol van de transcriptiefactor GATA-1 in erythropoiesis*, C.W.Perquin op proefschrift *Chronic pain in children and adolescents: observational studies* en mw.S.E.Vermeer op proefschrift *Stille herseninfarcten: frequentie, risicofactoren en prognose*.

Bevordert tot arts. Te Amsterdam (Vrije Universiteit) mw.M. Bouwman, mw.I.M.Custers (cum laude), mw.L.van Eerden (cum laude), mw.M.K.Felderhof, mw.F.Hiddink, M.M.Jasperse, mw.S.Knoops, mw.A.E.J.A.R.de Lange, mw.T.J.E.Lut, mw.D.A.Nijman, mw.K.Pijper en R.E.Westerbeek.

Bladvulling

Oorzaken van tuberculose

Londen. – DR. MANSELL JONES ziet in de openbare zwembaden een gevaar voor de gezondheid omdat zwemmers, die aan tuberculose lijden, genoodzaakt zijn, sputa in het water te laten terecht komen als er water in hun neus of mond komt. Het bassinwater nu wordt dikwijls slechts eens of tweemaal in de week ververscht. Misschien zijn de ontstelde gemoederen tot rust te brengen door de overweging, dat menschen met 'open' tuberculose doorgaans niet iederen dag zwemmen, en dat, gelijk Prof. SALTET voor het badwater op den Heiligenweg te Amsterdam heeft aangetoond, dit water zindelijker wordt, althans minder bacteriënhoudend, naarmate de verversching langer geleden is.

DR. PENSERICO te Pavia heeft nagegaan, of de gewoonte van straatjongens om eindjes sigaar, die zij krijgen of vinden, op te rooken, kwaad kan. Hij vond door proeven, dat sigaren, door teringlijders gerookt, tuberculose kunnen overbrengen terstond na het gebruik, of zelfs nog twee weken later, als zij droog bewaard zijn. Vochtig bewaard, verliezen zij hun besmettend vermogen in tien dagen. De op straat opgeraapte eindjes bleken geen tuberculose te kunnen overbrengen, hoewel er veel teringlijders te Pavia zijn.

(Berichten Buitenland. Ned Tijdschr Geneesk 1902;46II: 760.)