

Dirk Willem van Bakkum

30 juli 1925 – 17 juli 2015



Op 17 juli 2015 in het zicht van zijn 90e verjaardag is Dirk Willem van Bekkum (Dick) na een kort ziekbed overleden. Van Bekkum is één van de grondleggers van het wetenschappelijke en klinische vakgebied van de beenmerg-transplantatie.

In 1971, 44 jaar geleden dus – het Radiobiologisch Instituut TNO, waar hij werkte, bestond zo'n tien jaar – meldde ik mij bij de secretaresse van professor Van Bekkum voor het sollicitatiegesprek. Onze eerste ontmoeting verliep fel. Dick was 46 jaar, ik was, net afgestudeerd, 25 jaar oud. Na het sollicitatiegesprek had ik geen enkele twijfel: 'einde verhaal'; dit wordt nooit iets. De professor en ik raakten verwickeld in een stevige discussie, het ging vrij hard tegen hard. Later toen ik hem beter had leren kennen begreep ik dat Van Bekkum het debat actief opzocht, hij wilde de issues op het scherp van de snede aan de orde stellen, onverbloemd, zonder consideratie voor zijn gesprekspartner, in het belang van de zaak. Dit allereerste gesprek is Dick van Bekkum ten voeten uit: strijdbaar, kritisch, gedreven, het doel voor ogen. Zo was het en zo is het tot een week voor zijn overlijden gebleven.

Zijn leven

Dick van Bekkum werd op 30 juli 1925 in Batavia, het huidige Djakarta (Indonesië), geboren. Hij studeerde geneeskunde aan de Universiteit van Leiden en promoveerde in 1952 cum laude bij professor Andries Querido op een proefschrift over d-animo acid oxydase in relatie tot testosteron bij spierontwikkeling.

Het verhaal gaat dat – toen Querido voor een sabbatical van enige maanden naar het buitenland vertrok – de jonge promovendus Van Bekkum zijn kans schoon zag om samen met de andere promovendi korte metten te maken met de kamer van Querido. Er was gebrek aan labruimte. Querido kwam bij zijn terugkeer tot de ontdekking dat zijn kamer inmiddels was omgetoverd tot lab.

Dick van Bekkum zou zich in zijn werk een leven lang verbinden met TNO. Na zijn promotie onderzoek ging hij, 27 jaar oud, eerst werken bij het Medisch Biologisch Laboratorium van de Defensie Organisatie TNO (directeur toentertijd was prof. dr. J.A. Cohen), maar na een paar jaar hield hij het daar voor gezien. Hij kon – voor zijn gevoel – zijn ideeën daar onvoldoende kwijt, de mogelijkheden waren voor hem te beknellend. Daarom richtte hij zijn eigen instituut op, het Radiobiologisch Instituut (RBI) van de Nederlandse Gezondheidsorganisatie TNO, op hetzelfde terrein gelegen aan de Lange Kleiweg in Rijswijk. In 1960, 35 jaar oud, werd hij de directeur. Popelend van ongeduld en ambitie om het nieuwe programma uit te rollen, betrok hij samen met de radiobiologen Barendsen, Van Putten en anderen de kelders van het gebouw om met de proeven aan de slag te gaan, ruimschoots voordat de nieuwbouw werd opgeleverd. Daar begonnen zij als gedreven onderzoekers geschiedenis te schrijven.

In 1966 had zijn leermeester, de hoogleraar Andries Querido, die belast was met de opdracht om de nieuwe Medische Faculteit van de Erasmus Universiteit Rotterdam op te richten, Van Bekkum aangetrokken als bijzonder hoogleraar in de Radiobiologie. Van Bekkum maakte deel uit van de eerste lichte Rotterdamse hoogleraren aan de Medische Faculteit te Rotterdam. In 1967 besloot ook de Leidse universiteit Van Bekkum aan te trekken en benoemde hem tot bijzonder hoogleraar experimentele transplantatiebiologie.

Het eerste begin van de beenmergtransplantatie

De atoombommen op Hiroshima en Nagasaki aan het eind van de Tweede Wereldoorlog hadden een grote interesse gewekt in onderzoek naar nieuwe methoden van stralingsprotectie. Blootstelling aan te veel straling leidt tot beenmergschade, aplasie en leukemie, ernstige aandoeningen van het bloed. Het RBI-TNO zou een onderzoeksinstituut van naam worden op het gebied van stralingsonderzoek, transplantatie, stamcelonderzoek en experimentele kankertherapie. De sfeer in het instituut droeg typisch het Van Bekkum-stempel. Dick was wars van hiërarchie en poeha. Er heerste een ‘spirit’ van wat beschreven zou kunnen worden als georganiseerde chaos en ambitie. Het instituut kreeg internationale faam. De onderzoeksgroepen droegen belangrijke bevindingen op het gebied van de radiobiologie, hyperthermie, leukemie-onderzoek, beenmergtransplantatie en stamcelonderzoek aan.

Er heerste ook een sfeer van collegialiteit en plezier maken. De tafeltennispartijtjes tijdens de lunch zorgden steevast voor een ontspannen onderbreking, de cabarets die bij feesten werden opgetuigd met onder andere een hoofdrol voor Van Bekkum zelf, waren hoogtepunten.

De waarneming in 1956 dat het genezend effect van de beenmergtransplantatie na straling niet berust op een vloeibare factor maar op het aanslaan van beenmergcellen van de donor bij de ontvanger, is tegenwoordig gemeengoed, maar toen betekende het een wetenschappelijke doorbraak. Vervolgens ontdekte Van Bekkum dat de ernstige ziekte die als complicatie korte tijd na de transplantatie van donorbeenmerg optreedt (zogenaamde secundaire ziekte), op een aanval van afweercellen van de donor berust. Deze aanval van donorcellen is gericht tegen de weefsels van de ontvanger (Graft-versus-Host-reactie). Deze observatie heeft de weg geopend voor de klinische toepassing van stamceltransplantatie. Van Bekkum en zijn groep lieten daarop zien – in samenwerking met de hoogleraren Leo Jan Dooren en Jaak M. Vossen (kindergeneeskunde, Leiden) en Bob Löwenberg (hematologie, Rotterdam) – dat transplantatie van beenmerg ontdaan van afweercellen (lymfocyten) klinisch toepasbaar is en de ernstige complicatie van de transplantatiereactie kan voorkomen.

Het viermanschap Van Bekkum, Van Rood, en de kinderartsen Dooren en Vossen verrichtte in 1967 vanuit de samenwerkings-as Rijswijk TNO/Academisch Ziekenhuis Leiden de eerste succesvolle beenmergtransplantatie bij de mens. Baby Marijt had een ongeneeslijke aangeboren ziekte van het afweersysteem en stond bloot aan levensbedreigende infectierisico's. Marijt zou opgroeien met gezonde beenmergcellen van een donor. De eerste geslaagde beenmergtransplantatie bij de mens was een feit. De kennis om een van donorafweercellen gezuiverde stamceltransplantaat te gebruiken kwam uit de koker van het Van Bekkum-team.

De Europese Marrow and Blood Transplantation Society (EBMT) heeft de zogenaamde Van Bekkum Lecture op haar jaarlijkse internationale congres ingesteld waarmee de betekenis van de fundamentele bijdragen van Dick van Bekkum voor het vakgebied van de stamceltransplantatie in ere wordt gehouden. De Van Bekkum-lezing wordt gehouden door een jonge onderzoeker.

Nationaal kankerprogramma

Tijdens een verblijf van zes maanden in 1976 aan het National Institutes of Health (NIH) in Washington maakte Dick kennis met het ambitieuze kankerprogramma van de Verenigde Staten en de oprichting van de Comprehensive Cancer Centers in dat land, die topzorg, onderzoek, consultatie, opleiding en nascholing bundelden. Na terugkomst in Nederland zou hij zich hard maken voor de oprichting van de Integrale Kanker Centra in Nederland. In 1977 opende Prinses Beatrix het eerste Integrale Kanker Centrum Rotterdam (IKR) in De Doelen Rotterdam en Dick van Bekkum zou het IKR gedurende 20 jaar gaan leiden. Van Bekkum is niet alleen de geestelijke vader van het Integrale Kanker Centrumconcept, hij is bovendien de initiator van de Nederlandse Kanker Registratie en de voorvechter van het Nederlandse Borstkanker-screeningsprogramma.

De Federa

In 1959 was Van Bekkum samen met professor David de Wied, neurowetenschapper en hoogleraar in Utrecht, mede-oprichter van de Stichting Federatie van Medisch Wetenschappelijke Verenigingen waar de Nederlandse medisch-biologische verenigingen zich bij zouden aansluiten en die een podium verschaften voor het jaarlijkse gemeenschappelijke wetenschappelijke congres van deze verenigingen. Hij kreeg in 1986 de Federaprijs en hield een voordracht met de titel *Research: The long road from mouse to man*.

Bio-Wetenschappen en Maatschappij

Van Bekkum richtte in 1969 samen met Prins Claus de Stichting Bio-Wetenschappen en Maatschappij op. Hij was gedurende lange jaren voorzitter van deze stichting. Bovendien was hij redacteur en mede-auteur van een groot aantal cahiers. De cahiers behandelen op een wetenschappelijk solide maar zeer toegankelijke manier de ontwikkelingen in de wetenschap, en dan met name de ethische en maatschappelijke kanten daarvan. Voor middelbare scholen ontwikkelden Van Bekkum c.s. ook speciale lesprogramma's op basis van de cahiers. Vanwege zijn bijdragen om medisch onderzoek voor een breed publiek toegankelijk te maken viel hem in 2009 de Van Walreeprijs van de Koninklijke Nederlandse Akademie van Wetenschappen (KNAW) ten deel.

Wetenschappelijke Organisaties

Dick van Bekkum was betrokken bij de oprichting van de International Society of Experimental Hematology, de European Bone Marrow Transplantation Society (EBMT) en de International Bone Marrow Transplantation Registry te Milwaukee. Ook is hij één van de oprichters van de European Organization for Research on Treatment of Cancer (EORTC) die hij van 1969-1976 als president leidde. Samen met Van Loghem, Van Rood, Keuning en Hijmans richtte hij in 1964 de Nederlandse Vereniging voor Immunologie op. Van Bekkum is erelid van de Nederlandse Vereniging van Gen- en Celtherapie.

Onderscheidingen

In 1973 werd Van Bekkum benoemd tot lid van de KNAW. In 1987 werd hij koninklijk onderscheiden met de Ridder in de Orde van de Nederlandse Leeuw. Hij ontving de hoge Wolfert van Borsele Onderscheiding van de Stad Rotterdam.

Pharma en Cinderella

Na zijn pensionering bij TNO begon Van Bekkum samen met mede-oprichters Dinko Valerio and Bob Löwenberg het biotechbedrijf IntroGene, later opgegaan in Crucell BV, dat vaccins en antistoffen ontwikkelt. In 2010, inmiddels 85 jaar oud, startte Van Bekkum Cinderella Therapeutics, een *not-for-profit* organisatie in Nederland die de beschikbaarheid van veelbelovende weesgeneesmiddelen voor patiënten zonder belemmeringen en voor een acceptabele prijs mogelijk wil maken. Cinderella koos à la Van Bekkum voor een onconventionele aanpak, het in productie nemen van geneesmiddelen tegen kostprijs en de farmaceutische industrie uit te dagen het huidige business model met de hoge winstdoelstelling los te laten.

Tot de laatste dag in het harnas

Op 24 juni kreeg ik een e-mail van Van Bekkum, twee weken voor het fatale herseninfarct:

Bob, je noemde onlangs arseentrioxide als de moeite waard om magistraal te gaan bereiden als actie tegen de onbetaalbaar hoge prijs. Ik sluit bij een artikel over de geschiedenis van de herontdekking van dit weesgeneesmiddel waaruit de onredelijkheid van de prijssetting blijkt en een 'economische' analyse van de Canadese situatie (2014). Cinderella zou heel graag 1 of meer van de veel te

dure nieuwe middelen in eigen beheer willen gaan produceren om ons unieke model van not for profit verstrekking. Ik zou heel graag een keer uitvoeriger over dit onderwerp (...) met je brainstormen. En ik wil graag je oordeel over de daarmee samenhangende media acties die we momenteel voorbereiden. Heb je een mogelijkheid om binnenkort langs te komen? Avonden ook prima. Doe maar een voorstel, groet, Dick

Op maandag 29 juni ging ik langs en trof hem in de moestuin, tuinbonen oogstend die zijn echtgenote Ada onder handen zou nemen. Daarna gingen wij in gesprek. Zoals meestal op de studeerkamer. Net als bij dat eerste gesprek van 1971 wisselden wij onze ideeën uit. Een gesprek dat inmiddels gebaseerd was op meer dan veertig jaar vriendschap, samenwerking en respect. Zijn vrouw Ada schonk thee en schoof aan. Dick als altijd levendig, snel in zijn denken. Geen voortekenen dat dit ons laatste gesprek zou worden.

Van Bekkum heeft in zijn 90 jaar geen minuut verspild, dankzij zijn tomeloze energie. En niet alleen als een origineel onderzoeker, maar ook als onvermoeibare veranderaar van organisaties van wetenschap en gezondheidszorg. Hij was geen man van compromissen. Daarmee riep hij soms weerstand op, maar hij bleef met zijn karakteristieke onverzettelijkheid op koers, zijn doelstellingen scherp voor ogen houdend in het belang van de zaak. Hij deed dat met zijn onvermoeibare 'drive', strijdbaarheid en visie.

Zijn medewerkers en leerlingen verliezen met zijn overlijden een inspirerende en grenzenverleggende collega en ook een loyale en dierbare vriend. Dick van Bekkum laat 4 dochters, 11 kleinkinderen, 7 achterkleinkinderen en zijn echtgenote Ada, de vaste metgezel in zijn leven, achter.

Wetenschappelijke hoogtepunten – geschiedenis van of transplantatie en stamcel research

Het fundament van hematopoïetische stamcel transplantatie

Gelijktijdig met onderzoekers in Oxford en San Francisco, rapporteerde Van Bekkum in 1956 voor het eerst het bewijs voor het cellulair mechanisme – het fenomeen chimerisme – als verklaring van het beschermende effect van beenmergtransplantatie (BMT) bij dodelijk bestraalde proefdieren. Van Bekkum vond ook als eerste dat het aanslaan van het beenmerg-transplantaat ('engraftment') en de mate van donor-chimerisme niet enkel afhangt van de

intensiteit van myelo-lympho-ablatie bij de voorbereiding van de ontvanger, maar ook van het aantal getransplanteerde beenmergcellen. En daarenboven dat voor het transplanteren van allogene beenmerg (dus van een genetisch ongelijke donor) veel meer cellen nodig zijn dan in het geval van een genetisch identieke donor. Deze wetmatigheden liggen aan de basis van de toepassing van beenmergtransplantatie.

In het tijdvak 1956-1966 produceerde het Van Bekkum-lab, in samenwerking met O. Vos, L.M. van Putten, H. Balner, M.J. de Vries en G. Mathé (Paris) de inmiddels klassieke beschrijvingen van de pathologie en pathogenese van Graft-versus-Host Disease (GvHD) in de muis, rat, rhesusaap en de mens, en zij postuleerden de overeenkomst van GvHD en transplantataafstoting en cellulair autoimmuunreacties. De GvHD is de kenmerkende en 'gevreesde' complicatie na een allogene beenmergtransplantatie. Met gebruik van parent naar F1 en de omgekeerde donor-ontvangercombinaties in de muis werd het bewijs geleverd dat het mechanisme van de 'secondary disease', op een immunologische aanval berust die wordt uitgevoerd door getransplanteerde lymfocyten van de donor en gericht is tegen de weefsels van de ontvanger. Vandaar de naamgeving Graft-versus-Host Disease (GvHD). Later toonden Van Bekkum et al aan dat er een rechtstreeks kwantitatief verband bestaat tussen het aantal allogene lymfocyten in het transplantaat en de ernst en de frequentie van optreden van GvHD. Van Bekkum c.s. toonden bovendien aan dat het beenmerg van primaten (rhesusapen) net als de mens een hoger aantal GvH initiërende lymfocyten bevat dan de muis, waardoor de patronen van GvHD tussen deze soorten aanzienlijk verschillen.

In vervolg hierop vond Van Bekkum eerst bij de muis en daarna bij rhesusaap en hond dat de selectieve verwijdering van (phyohemagglutinine reactieve) lymfocyten uit het allogene transplantaat de complicatie GvHD effectief kan voorkomen. Hij ontwikkelde samen met Karel A. Dicke een methode gericht op het zuiveren van de beenmergstamcellen van lymfocyten via fractionering op een discontinue albumen dichtheidsgradient. De celfracties verrijkt voor stamcellen waren gedepleteerd van lymfocyten. In verschillende proefdiermodellen toonden zij aan dat T-cell gedepleteerde stamcelconcentraten aanslaan na transplantatie, al vraagt de voorbereiding van de ontvanger een geïntensifieerd immunosuppressief conditioneringsregiem. Deze biologische relaties werden vervolgens in de kliniek bevestigd bij kinderen in samenwerking met de groep van Leo Jan

Dooren and Jaak M. Vossen (Leiden) en bij volwassen patiënten met die van Bob Löwenberg (Rotterdam).

Dick van Bekkum heeft verschillende boeken geschreven. Radiation Chimairas van de hand van D.W. van Bekkum and M. J. de Vries en gepubliceerd in 1967 kan beschouwd worden als de 'Bijbel' van de Experimentele Basis van Beenmergtransplantatie. Het boek behandelt de ontdekking van het beenmergchimerisme dat het gevolg is van de infusie van beenmergcellen in letaal bestraalde proefdieren, en bespreekt de vergelijkende pathologie en immunologische complicaties na stamceltransplantatie, de biologische basis van pretransplantatie conditionering van de ontvanger, de antigene verschillen tussen donor en gastheer en diverse transplantatietechnieken. Het boek bevat de gedetailleerde klinische en pathologische beschrijving van de ernstige Graft-versus-Host-ziekte, de omgekeerde afstotingsreactie die verbonden is met de donorstamceltransplantatie.

Naar klinische toepassing van de experimentele stamcel transplantatie concepten

In de jaren 1966-1976 toonden Dick van Bekkum en collega's aan dat de toepassing van anti-lymphocyten serum (ALS) het ontstaan van GvHD na transplantatie kan voorkomen. Zij vonden dit respectievelijk bij de muis en aap. Dit leidde tot het toepassing van ALS bij verschillende transplantatie voorbereidingschema's. En ook vond ALS toepassing na de transplantatie ter preventie van GvHD en bij de behandeling van patiënten met GvHD.

In het beloop van zijn onderzoek inzake de immuundeficiëntie ('het ontbreken van afweer') die na allogene beenmergtransplantatie ontstaat raakte Van Bekkum geïnteresseerd in de rol van de thymus bij deze processen. De overeenkomst van dit fenomeen met sommige aangeboren immuundeficiëntie-ziekten bij kinderen, trof hem. De analogie betrof vooral de zogenaamde *severe combined immune deficiency disease* (SCID), een dodelijke ziekte bij babies waarvoor geen behandeling bestond. De kinderen met SCID bezweken in hun eerste levensjaren aan fulminante infecties vanwege een ontbrekende immunologische afweer. In die tijd werd de oorzaak van SCID toegeschreven aan een ontwikkelingsdefect van de thymus. Gebaseerd op observaties bij beenmergchimera's, neonataal gethymectomeerde proefdieren en autopsie-materiaal van patiënten met SCID, postuleerden Van

Bekkum en medewerkers dat SCID veroorzaakt wordt door een afwijking van de beenmergstamcel, die bij deze kinderen het vermogen mist om zich normaal te ontwikkelen tot thymus-voorlopercel en uiteindelijk tot volwaardige immuuncellen (immuun-competente lymphocyten). En dus redeneerde hij dat de genezing van kinderen met SCID mogelijk zou moeten zijn door gezonde stamcellen van een normale donor te transplanteren.

In 1967 slaagde het team van Dick van Bekkum, Jon J. van Rood, en de kinderartsen Leo Jan Dooren en Jaak M. Vossen er in om in Leiden de eerste succesvolle donor transplantatie bij de mens uit te voeren (met gezuiverde stamcellen ter voorkoming van de GvHD) bij een baby met ernstige gecombineerde immunodeficientie (SCID). Baby Marijt zou opgroeien met gezond beenmerg van haar broer. Een onderzoeksgroep in Minneapolis (Verenigde Staten) geleid door Robert Good lukte het ook om tegelijkertijd een kind met SCID te transplanteren. BMT zou hierna de geaccepteerde behandeling worden voor patiënten met SCID.

In een andere lijn van experimenteel onderzoek onderzocht Van Bekkum, met de bacterioloog D. van der Waaij, de rol van micro-organismen in de darm bij het ontstaan van de omgekeerde afstotingsreactie (GvHD). Bij kiemvrije proefdieren werd de pathologie van GvHD beschreven zodat deze scherp zou kunnen worden onderscheiden van de histologische afwijkingen die veroorzaakt worden door infectie. Vervolgens toonden zij aan dat bepaalde onderdelen van de Gram negatieve flora van het maag-darmkanaal als 'trigger' werken op immuun competente cellen en de GvHD kunnen opwekken. Het bleek dat bij de muis, de hond en de aap de toepassing van bacteriële decontaminatie van de ontvanger vooraf aan BMT en gelijktijdige bescherming van de ontvangers tegen nieuwe besmetting met flora van buiten af in isolatoren, de ernst en incidentie van het optreden van GvHD na transplantatie drastisch kan verminderen.

Stamcelresearch

Met de ontwikkelde methoden van stamcelopzuivering waren Van Bekkum en collega's in 1971 de eersten die de morfologische en electronenmicroscopische kenmerken van stamcellen in sterk geconcentreerde stamcelfrac-ties definiëerden. Het bleek dat de stamcellen in de muis, rat, aap en mens dezelfde kenmerken hebben en dat deze cellen zich onderscheiden van die van kleine lymfocyten. Met de komst van de techniek van fluorescentie licht

geactiveerde cel sortering nam Van Bekkum de mogelijkheid te baat om de verdere identificatie van de beenmergstamcellen en andere voorlopercellen ter hand te nemen. Door het werk van Ger van den Engh en Jan Visser, verwierf zijn lab een leidende positie op dit gebied aan het eind van de jaren zeventig.

Een recente bijdrage van Van Bekkum betreft de toepassing van BMT bij de behandeling van autoimmuunziekten. In proefdiermodellen van artritis toonde hij aan dat auto-immuunziekten genezen kunnen worden door het beenmerg uit te roeien en vervolgens weer als nieuw op te bouwen vanuit een BMT. Hij ontdekte ook dat autologe beenmerg transplantaten (dus van de patiënt zelf, mits ontdaan van afweercellen) even werkzaam waren als donortransplantaten. Deze bevinding plaveide de weg voor exploratieve klinische studies inzake de waarde van BMT bij patiënten met verschillende vormen van auto-immuunziekte.

Stralingsonderzoek

Met zijn radiobiologische expertise leverde Van Bekkum preklinische inzichten ter ondersteuning van de toepassing van BMT, bijvoorbeeld ter bepaling van de dosiscorrectiefactor, vereist om doseringen van gefractioneerde totale lichaamsbestralingen te vergelijken met enkelvoudige doseringen, en ter vaststelling van de maximale stralingsdosis die verdragen wordt door babyapen, risico's voor de skeletontwikkeling en ter voorkoming van cataractvorming van het oog.

Ten slotte, in antwoord op de vele vragen die ontstonden na het kernreactorongeluk in Chernobyl inzake de veiligheid en effectiviteit van de toediening van jodium om menselijke embryo's en babies te beschermen tegen radioactieve besmetting, voerden Van Bekkum en zijn team proeven uit bij chimpansees. De resultaten van dit onderzoek gepubliceerd in 1997 vestigden een solide experimentele basis voor beschermingsrichtlijnen bij stralingsongevallen.

