

# De lange reis van muizenstammen van Korteweg naar Nusse

Gerard van Doornum

*If I had called it a virus,  
my grant applications would automatically  
have been put into the category of 'unrespectable pro-  
posals'.*

*As long as I used the term 'factor',  
it was respectable genetics.*

*J.J. Bittner<sup>1</sup>*

Het ontstaan van kanker wordt vandaag de dag verklaard in termen van oncogenen van virale of cellulaire oorsprong, repressiegenen, transcriptiefactoren enzovoort. In de twintigste eeuw is decennia lang gezocht naar virussen als kankeroorzaak. In 1933 werd bij onderzoek naar de genetische oorzaak van mammacarcinoom bij muizen een extrachromosomale factor tegelijkertijd beschreven door de onderzoekers R. Korteweg bij het NKI-AVL in Nederland en C.C. Little in de VS. Het artikel beschrijft het onderzoek naar de aard en het werkingsmechanisme van deze factor, dat niet langs de weg van gebaande paden liep en over een lange periode onverwachte resultaten heeft opgeleverd.

## Periode Korteweg 1930 tot 1950

### **Introductie van de muizenkolonies en de vondst van een extrachromosomale factor**

Op deze chronologische, lange tocht zullen we tussen het beginpunt Korteweg en eindpunt Nusse ook stilstaan bij Mühlbock en Bentvelzen. De start begint in de herfst van 1930 met een bezoek van dr. C.C. Little (1888-1971) aan het laboratorium van het Nederlands Kanker Instituut-Antonie van Leeuwenhoek Ziekenhuis (NKI-AVL) te Amsterdam, waar drs. R. Korteweg (1884-1961) aan het hoofd stond.<sup>2</sup> De geneticus Little

was toen directeur van de American Cancer Society en directeur van het Roscoe B. Jackson Memorial Laboratory te Bar Harbor, Maine (Verenigde Staten). Zijn ambitie was een genetische oorzaak van kanker te ontdekken.<sup>3</sup> Voor zijn experimenten moest hij beschikken over muizenstammen, werk waarmee hij al in 1912 tijdens zijn studie aan de Harvard University bezig was en vanaf 1929 in het door hem gestichte laboratorium. Little beloofde enige exemplaren van twee door hem sinds jaren gekweekte muizenstammen met een verschillende tumorfrequentie naar Korteweg te zenden.

Verschepping van levende muizen gaf problemen: er was geen scheepsagentuur te vinden die zich daarmee wilde belasten.<sup>4</sup> Zoals Korteweg in het jaarverslag over 1931 schreef werd het vervoersprobleem toch opgelost: "Dankzij de door ons op hoogen prijs gestelde bereidwilligheid van de directie der Holland-Amerika-Lijn, die aanbood het vervoer gratis met een harer booten te doen geschieden, kwamen ten slotte deze muizen een jaar [d.w.z. in maart 1931] geleden in goeden toestand in ons bezit".

De omschrijving van de eigenschappen van de twee stammen was in het kort als volgt. De wijfjes van de ene stam kregen op oudere leeftijd in een zeer hoog percentage spontaan tumoren, terwijl die bij dieren van de andere stam slechts zeer zelden ontstonden.<sup>5</sup> De dieren van de eerste stam hadden een lichtbruine haardos (dilute brown, dba), dit waren de zilvermuizen die al vanaf 1909 door broer/zuster inteelt 'zuiver' werden gekweekt. Bijna alle gezwellen bij de

Correspondentieadres: G.J.J. van Doornum  
(g.vandoornum@erasmusmc.nl).

zilvermuizen waren mammacarcinomen. De muizen van de tweede stam waren zwart (C57 black); deze waren tien jaar lang zuiver gekweekt en hadden ook al een hoge homogeniteit. Voor de experimenten met deze muizenstammen kreeg Korteweg de zeer gewaardeerde hulp van de erfelijkheidsonderzoeker dr. A.L. Hagedoorn, met wie hij overigens in 1937 een verschil van inzicht over hierna genoemde proeven van J.J. Bittner in het *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde (NTvG)* wilde uitvechten.<sup>6</sup>

Korteweg begon met proeven om te onderzoeken of de hoge borstklierkankerincidentie bij de zilverwijfjes te maken had met een algemene dispositie door zowel teerproeven als entproeven te doen. Er bleek bij de zilvermuizen geen hogere dispositie te bestaan dan bij de zwarte muizen.

De volgende stap in het erfelijkheidsonderzoek was het uitvoeren van kruisproeven tussen de twee stammen. Dergelijke proeven werden ook door Little uitgevoerd. De F1-stam werd gekweekt door kruising tussen zilver en zwart, de F2-generatie door onderlinge kruising van de F1-dieren en verder werden ook terugkruisingen van de F1-dieren met de beide moederstammen gedaan. Op woensdag 22 november 1933 deed Korteweg de eerste voorlopige mededelingen tijdens een bijeenkomst van het Genootschap ter bevordering van Natuur-, Genees- en Heelkunde te Amsterdam. Hij komt dan tot de volgende samenvatting: "Wij mogen wel zeggen, dat de wijze van overerving der hoge kankerdispositie bij onze muizen zeker niet uitsluitend op de al dan niet aanwezigheid van recessieve erfactoren berust en dat het weinig waarschijnlijk lijkt, dat ze uitsluitend het gevolg zou zijn van de al dan niet aanwezigheid van dominante erfactoren." Als verklaring wordt door hem de hypothese overwogen dat bij de versmelting van eicel en de mannelijke gameet wel het protoplasma van de moeder, maar niet van de vader tot de opbouw van het nieuwe individu bijdraagt. Een factor in het moederlijke protoplasma zou dan de kans op het ontstaan van kanker van de borstklier in belangrijke mate verhogen. Het verslag van deze vergadering wordt in het *NTvG* van zaterdag 13 januari 1934 gepubliceerd. Volgens Lesterhuis en Houwaart correspondeerden Korteweg en Little regelmatig over de proeven en was er tussen hen beiden een vriendschap ontstaan (2000).<sup>7,8</sup>

De lezer kan zich afvragen waarom deze vermelding van gedetailleerde data en vriendschap. In het blad *Science* van 17 november 1933 verschijnt namelijk een voorlopige mededeling ondertekend door C.C. Little, namens de staf van het Jackson Memorial Laboratory over de extrachromosomale invloed (zoals Kortewegs protoplasmahypothese) in de etiologie van borstkliertumoren bij de muis. De eerste zin luidt: "The object of this communication is to record the existence of extra-chromosomal influence, extending for more than one generation and affecting the natural incidence of spontaneous mammary tumors in mice." En verderop: "The present note seeks merely to record certain facts of general interest and application." Deze zinnen duiden sterk op een vastlegging van het eerstgeboorterecht op een publicatie over de extrachromosomale factor. In latere publicaties van de groep van Little over dit onderwerp wordt overigens wel regelmatig gerefereerd aan het werk van Korteweg met verwijzing naar het in januari 1934 in het *NTvG* gepubliceerde verslag van de hierbovengenoemde vergadering in november 1933, ondanks het feit dat er in dit verslag in het *NTvG* geen Engelse samenvatting stond.<sup>9</sup>

Gezien de gemiddelde levensduur van twee jaar voor de muizen kan Korteweg pas in 1935 tot definitievere uitspraken komen, die hij meedeelt op een bijeenkomst van de 'Leeuwenhoekvereniging' in juni.<sup>10</sup> Hij laat weten dat hij noch andere onderzoekers op grond van experimenten in staat zijn geweest om met de wetten Mendel een verklaring te geven van de hoge dispositie van borstklierkanker bij de bepaalde muizenstammen. In het verslag staat letterlijk: "Hij heeft vrijwel gelijktijdig met Little gevonden, dat dit vermoedelijk langs extra-chromosomale weg geschiedt, waarbij het plasma van het moederdier de kans op kanker bij de dochters bepaalt." Hierbij wordt verwezen naar de publicatie uit januari 1934.

W.S. Murray en Little publiceren eveneens in 1935 uitvoerig hun resultaten van reciproke kruisproeven en komen tot de conclusie dat de invloed van de extrachromosomale factor zesmaal groter was dan die van de chromosomale factor.

Vervolgens bespreekt Korteweg deze proeven uit de Verenigde Staten in een artikel in het *NTvG*-nummer van zaterdag 5 september

1936.<sup>11</sup> Hij heeft in feite zelf dezelfde experimenten uitgevoerd. Omdat beide onderzoeken met dezelfde stammen zijn verricht, voegt hij de getallen van beide studies bij elkaar in één tabel. Na een uitvoerige uiteenzetting van de bezwaren die kleven aan de verschillende rekenkundige benaderingen, komt hij met een herberekening die nog duidelijker de invloed aantoonde van moederszijde op de dispositie kanker door de samenwerking van de chromosomale en extrachromosomale factoren.

In 1936 publiceert Bittner, een medewerker van Little, in *Science* de voorlopige resultaten van onderzoek naar de extrachromosomale factor.<sup>12</sup> Hij liet jongen van kankerstammuizen drinken bij 'minnen' van een stam die geen verhoogde frequentie van kanker van de melkklieren had. Deze muizen bleken bij het volwassen worden de eigenschap van hun biologische moeder (namelijk hoge borstkankerfrequentie) niet overgekregen te hebben. Hieruit bleek dat de factor die de overdracht gaf tot ontwikkeling van borstklierkanker niet alleen genetisch maar ook via de moedermelk van de muizen uit de hoogfrequente stam werd overgedragen. De invloed van de borstvoeding van de zogende moedermuizen uit de stam met een hoge incidentie van kanker van de melkklier werd later de 'Bittner-factor' of 'milk factor' werd genoemd. Deze factor werd gepostuleerd als verklaring voor de eerdergenoemde extrachromosomale factor voor de overdracht van de maligne aandoening.<sup>13</sup> Voor Korteweg betekende dit niet dat er geen nader onderzoek nodig was naar andere invloeden op het ontstaan van borstklierkanker, zoals de chromosomale factor, de invloed van verschillende hormonen — in het bijzonder die door de eierstok worden geproduceerd — en in de vierde plaats mogelijke omgevingsfactoren waaronder voedingsfactoren.<sup>14</sup>

## Ontrafeling van de aard van de extrachromosomale factor

In het openingscitaat zou een verklaring kunnen liggen voor de trage ontrafeling van het geheim van dit probleem — namelijk de invloed van een virus. Er zijn echter belangrijker redenen waarom pas decennia na de hierboven beschreven experimenten nieuwe proeven de aard van de factor hebben aangetoond.

Eind jaren dertig waren de technische hulpmiddelen waarvan de virologie sterk afhankelijk is, weliswaar ontwikkeld, zoals ultracentrifuge, elektroforese en elektronenmicroscop, maar zeker niet direct toepasbaar om het raadsel op te lossen. Daardoor was de kennis van virussen nog gering.

Het houden van levende have als experimenteel systeem is geen sinecure. Over het onderzoek met de muizenstammen in het NKI-AVL waren vanaf 1938 veel hindernissen te melden, te beginnen met een enorme sterfte onder de muizen in de proefdierstal door een fout in de centrale verwarming, waardoor een deel van het onderzoek een vertraging van meer dan een jaar opliep.<sup>15</sup> En in 1939 kon voor Korteweg het bijwonen van het Third International Cancer Congress in Atlantic City (Verenigde Staten) en daaraan aansluitend een bezoek aan verschillende laboratoria de dag voor vertrek niet doorgaan wegens de dreigende internationale toestand. Twee weken daarvoor had hij gelukkig twee dagen lang kunnen discussiëren met de Amerikaanse onderzoeker H.B. Andervont van het National Cancer Institute te Washington, die een bezoek aan het NKI-AVL te Amsterdam bracht.<sup>16</sup> In 1945 zou Andervont de eerste zijn die de moed had om te speculeren dat de extrachromosomale factor een virus zou kunnen zijn.<sup>17</sup>

In de daaropvolgende oorlogsjaren kostte het veel moeite om de proefdieren in stand te houden en werden geen experimenten meer ingezet. Later schreef zijn door hem zeer gewaardeerde collega W.M. de Bruyn, hoofd van de weefselkweekafdeling, in een *in memoriam* dat Korteweg in de laatste periode van de oorlog dag en nacht in de nabijheid van de proefdierstallen was en dat hij tevens beschikbaar was voor microscopisch onderzoek voor de kliniek (1961).<sup>18</sup>

Het is opvallend dat in het NKI-AVL-jaarverslag over 1946 de mededelingen vanuit de biologische afdeling van het laboratorium slechts tien regels beslaan.<sup>19</sup> Ten eerste wordt gesteld dat door de sterke toename van de hoeveelheid routinewerk voor de kliniek de beschikbare tijd voor wetenschappelijk werk steeds meer afneemt. In de tweede plaats is te lezen dat ter vervanging van de vertrekkende assistente op het laboratorium, mej. H.J. Hülsmann, haar werk werd overgenomen door dr. O.F.E. Mühlbock, die zich gaat wijden aan het hormoononderzoek bij de mens. In 1947 combineerde Korteweg een studiereis van twee maanden door de Verenigde Staten met het bijwonen van het Fourth International Cancer Research Congress te St. Louis, Missouri.<sup>20</sup> Hij bracht ook een bezoek aan Little in Bar Harbor en beschrijft in zijn verslag dat enkele weken later door de ongekennde droogte een niet te stuiten bosbrand uitbrak, waardoor een groot deel van het natuurreserveaat, prachtige buitenverblijven van rijke families, maar ook het laboratorium van Little met alle muizenstammen in vlammen opgingen.<sup>21</sup>

Het is duidelijk dat in 1947 Mühlbock het werk op het gebied van de melkklierkanker van de muis in zijn geheel overnam en dat Korteweg zich hierbij neerlegt. Hij nadert dan ook de pensioengerechtigde leeftijd, die hij zal bereiken in 1949. In het jaarverslag hanteert Mühlbock voor het eerst voor het agens in de moedermelk dat de melkklierkanker van de muis veroorzaakt de term *virus*, weliswaar met een vraagteken. Hij vermeldt dat oriënterend chemisch onderzoek van dit virus is gestart.

De Rijksuniversiteit Groningen reikt in 1949 aan Korteweg een eredoctoraat uit wegens zijn verdienste op het gebied van genetische factoren bij het ontstaan van mammacarcinoom bij de muis en de betekenis van de 'melkfactor' hierbij. Tijdens de plechtigheid sprak de promotor prof. dr. J.J.Th. Vos de volgende lovende woorden over Kortewegs jarenlange queeste: "Langzamerhand werd de vraag naar de oorzaak (van kanker) ontleed in een aantal oorzakelijke factoren welke afzonderlijk met voorbeeldige wilskracht en taaie volharding werden aangepakt en welke tot belangrijke vernieuwing van het inzicht in het ontstaan van kanker hebben geleid. Aan de

ontdekking dat naast de erfelijkheidsfactor ook extra-chromosomale factoren daarbij betrokken zijn, vooral de zogenaamde melkfactor, zal [...] Uw naam aan de cancerologische wetenschap verbonden blijven."<sup>22</sup> De factor werd echter genoemd naar Bittner, de medewerker van Little die verder onderzoek naar dit agens had gedaan; het werd bekend als het 'bittnervirus'.

Na zijn pensionering blijft Korteweg wetenschappelijk actief, in het bijzonder op het terrein van longkanker en het roken van sigaretten als oorzaak daarvan. Hierbij raakte hij diep teleurgesteld in Little, die in 1954 een benoeming aannam als Scientific Director of the Scientific Advisory Board of the Tobacco Industry Research Committee. In deze functie verdedigde Little het standpunt dat er geen oorzakelijke relatie was aangetoond tussen roken en longkanker.

## Periode Mühlbock 1950 tot 1960

### *Zoektocht naar hormonale verklaringen en omgevingsfactoren, internationalisering*

Mühlbock was afkomstig uit Berlijn waar hij eerst scheikunde studeerde, daarna geneeskunde en zich vervolgens specialiseerde in de gynaecologie en endocrinologie. In 1934 week hij uit naar Nederland, waar hij tot 1940 assistent was van prof. E. Laqueur op het wereldvermaarde Farmacologisch Laboratorium van de Gemeente Universiteit aan de Polderweg in Amsterdam.<sup>23</sup>

Het onderzoek naar de aard van het mammatumovirus zelf wordt door Mühlbock enigszins in de wacht gezet, hij richt zich meer op de hormonale factoren en de voedsel- en leefomstandigheden die van invloed zouden kunnen zijn op de dispositie om mammacarcinoom bij muizen te ontwikkelen. Ook was het voor hem een essentiële vraag of er fundamenteel verschil is tussen mammacarcinoom bij de mens en bij proefdieren; het antwoord hierop zou diepgaand onderzoek vergen. Onder zijn actieve leiding werd het onderzoek in algemene zin dan ook sterk uitgebreid.

Voor het verdere onderzoek naar het virus dat de oorzaak is van de ontwikkeling van mammacarcinoom bij de muis blijkt achteraf de introductie in 1955 van de zogeheten GR-stam, die hij ontvangt van Prof. A. Grumbach uit Zürich, van cruciaal belang. Bij het onderzoek naar de

karakteristieken van deze stam na meer dan 20 generaties broer-zuster inteelt wordt duidelijk dat het GR-agens zowel via de vrouwelijke als de mannelijke lijn effectief wordt overgedragen; ook wordt het agens in moedermelk aangetoond.<sup>24</sup> In 1966 werd onder leiding van Mühlbock binnen het NKI een interdepartementale werkgroep opgericht die ten doel had de mammatumormorverwekkende virussen bij de muis te bestuderen. Ook P.A.J. Bentvelzen maakte deel uit van deze werkgroep. Wie is hij en hoe heeft hij van deze stam gebruik gemaakt?

## Periode Bentvelzen 1960 tot 1980

### *Opschudding in de muizentumorwereld: in kiemlijn oncogeen muizenmammatumovirus (MMTV) aangetoond*

Als research KWF-fellow komt Bentvelzen (1938), bioloog en Drosophila-geneticus, in 1962 op de biologische afdeling van het laboratorium werken om genetisch kankeronderzoek te doen. Al spoedig vertrekt hij voor een stage naar het National Cancer Institute te Bethesda, MD (Verenigde Staten). Eerst in 1967 en daarna in 1969 publiceert hij met co-auteurs over de genetische transmissie van de borstkliertumor bij de muis veroorzakende virussen: MTV-S (bittnervirus), MTV-L (nodule-inducing virus) en MTV-P (mühlbockvirus). De referentiemuizen voor het bittnervirus is de C3H-stam, voor het nodule-inducing virus de C3Hf-stam en voor het mühlbockvirus de GR-stam.

Over de interpretatie van de experimenten overlegt hij in Parijs met F. Jacob en J. Monod die kort daarvoor Nobelprijswinnaars voor Fysiologie en Geneeskunde waren geworden.<sup>25</sup> Zij geven de suggestie dat de resultaten begrepen kunnen worden in het volgende model. Bij sommige muizenstammen is in een van de chromosomen een DNA-kopie van het virale RNA-genoom aanwezig. Deze kopie kan dan *spontaan* of na bijvoorbeeld blootstelling aan bestraling worden afgeschreven in viraal RNA. In de C3Hf-stam zou dan het regulatorgen dat de transcriptie controleert, gemuteerd zijn resulterend in een spontane vorming van virus; in de GR-stam zou dan het operatorgen gemuteerd zijn met eveneens hetzelfde resultaat. In de lovende woorden van Cardiff en Kenney (2007): “Bentvelzen co-founded the mammary tumor community, in the late 1960s, by

demonstrating germ line transmission of an infectious MMTV in this strain. He consulted with Monod, the phage geneticist, and adopted the idea of ‘infectious heredity’ that was well documented in bacteriophages. Bentvelzen's papers suggested lysogeny as one of the potential mechanisms. He used the term ‘virogene’ that foreshadowed the viral and cellular ‘oncogene’.”<sup>26</sup>

Na zijn promotie in 1969 ging Bentvelzen werken bij het Radiobiologisch Institute TNO te Rijswijk. Vandaaruit volgde een stroom publicaties over RNA-tumovirussen en de interacties met het gastheergeenoom; veel studies werden uitgevoerd in samenwerking met het NKI-AVL. Ondertussen duurde het niet lang tot in 1971 reverse transcriptase werd ontdekt en daarmee een mechanisme hoe, geheel tegen het heersende dogma in, de in RNA-vastgelegde genetische code wordt overgebracht naar DNA.<sup>27</sup> Niet alleen aviaire en andere leukemievirussen, ook de muizenmammatumovirussen (MMTV) werden geherdefinieerd als retrovirussen. De jaren zeventig brachten een snelle ontwikkeling in nieuwe technieken op gang, zowel in de immunologie als in de moleculaire biologie. Oncogenen werden ontdekt, waarbij bijvoorbeeld H. Varmus en M. Bishop aantoonde dat het RSV (rous sarcoma virus) een gen, het *src*-gen, bevatte dat eerder van cellulaire dan van virale oorsprong was (1975, 1976, 1989). Hun Nobel Lectures uit 1989 geven een fraai overzicht van hun werk uit die tijd. Bentvelzen werkte ook samen met Varmus, al heeft dat kennelijk niet tot gezamenlijke publicaties geleid. Een briefwisseling uit 1975 tussen hen laat zien dat Bentvelzen enkele muizenstammen met specifieke karakteristieken had verstuurd naar Californië. Een viertal jaren later had een andere medewerker van het NKI-AVL contact met Varmus in verband met zijn onderzoek naar het werkingsmechanisme van het MMTV bij het ontstaan van het muizenmammacarcinoma.<sup>28</sup> Daar het MMTV zelf geen carcinogene werking heeft, was het de vraag of door de insertie van MMTV-DNA *cellulaire* genen misschien worden geactiveerd.

## Periode Nusse 1980 tot heden, oncogenen en meer

### Activatie van cellulaire oncogenen afhankelijk van insertie van virus-DNA in gastheergenoom

Het werk dat Roel Nusse (1950) samen met Varmus — deels in Amsterdam, deels in Californië — verrichtte had als uitgangspunt om naar cellulaire genen te zoeken die door insertie van het MMTV worden geactiveerd. Dit bleek een lastige zaak vanwege de variabele plaats van insertie op enige afstand van het gen dat klaarblijkelijk werd geactiveerd. Maar zij slaagden daar in en gaven het gen de voorlopige naam *Int*.<sup>29</sup> Dit gen bleek vervolgens homoloog te zijn aan een uit de embryogenese van *Drosophila* bekend gen, *Wnt1*, dat staat voor *wingless*. Weer later werden er ook andere plaatsen van insertie aangetoond. Opvallend is dat de door de insertie van MMTV geactiveerde cellulaire genen al eerder bekend waren in een ander species. Reviewers Cardiff en Kenney merken licht ironisch op dat Nusse zijn werk begon met MMTV en voortzette met studies in *Drosophila* en omgekeerd Bentvelzen begon als *Drosophila*-geneticus en vervolgens doorging met studies in MMTV. Nusse vertrok in 1989 definitief naar de University of California. Het onderzoeks-terrein van hem en van Varmus is boeiend beschreven in een overzicht *Three decades of Wnts: a personal perspective on how a scientific field developed*.<sup>30</sup> Zij beschrijven daarin twee ontdekkingen: *int1* als lid van de *Wnt*-genfamilie en het *Wnt*-pad bij humane tumoren. Met voldoening laten zij zien hoe het Wnt-terrein groeide van de vondst van een enkel kankergen in een muizenmodel tot een rijk systeem met vertakkingen naar verschillende gebieden zoals embryogenese, orgaangroei, regeneratie of orgaanletsels, en onderhoud van stamcellen. Nusse werd beloond met de 2017 Breakthrough Prize in Life Sciences voor zijn bijdragen aan het toenemende inzicht in het *Wnt*-signaalmolecuul.<sup>31</sup>

In het NKI-AVL bleef het onderzoek naar de genetische achtergrond van kanker doorgaan, onder andere door A. (Ton) Berns, die in 1985 vanuit de Radboud Universiteit in Nijmegen naar Amsterdam vertrok en een grote bijdrage leverde aan het ontwikkelen van transgene muizen als model voor onderzoek naar (epi)genetische factoren die betrokken zijn bij

tumorontwikkeling.<sup>32</sup>

In feite wordt het genetisch onderzoek dat door Korteweg in 1931 werd begonnen, blijvend gecontinueerd. De schijnbare omweg via het zoeken naar een muizen-tumorvirus is mogelijk lang geweest, maar ook zeer vruchtbaar. Tot nu toe is er geen humaan mammacarcinoomvirus aangetoond, wel zijn mutaties in het *BRCA1* en *BRCA2* bekend geworden als genetische factor.<sup>33</sup>

### Samenvatting

In het onderzoek naar de oorzaak van kanker heeft de tumorvirologie een belangrijke rol gespeeld. Onbedoeld begon dit bij het NKI-AVL in 1931 met een onderzoek naar een genetische oorzaak voor het ontstaan van mammacarcinoom bij de muis, waar alras bleek dat ook een niet-chromosomale factor een invloed had. Deze factor bleek later het muismammatumorvirus (MMTV) te zijn, pas in de jaren zestig en zeventig van de twintigste eeuw kon met behulp van de toen beschikbare methoden uitvoerig onderzoek worden gedaan naar het werkingsmechanisme van het MMTV. Bij de mens bleek overigens geen vergelijkbaar virus verantwoordelijk te zijn voor het ontstaan van mammacarcinoom. Wel bracht de onderzoekslijn inzicht in tot dan toe onbekende cellulaire processen, namelijk het Wnt-terrein dat een rijk systeem bleek te zijn met vertakkingen naar verschillende gebieden zoals embryogenese, orgaangroei, regeneratie of orgaanletsels, en onderhoud van stamcellen.

### Summary

Tumor virology has played an important role in the investigation of the cause of cancer. Unintentionally, this started at the NKI-AVL in 1931 with an investigation into a genetic cause for the development of mamma carcinoma in the mouse, where it soon appeared that a non-chromosomal factor also had an influence. This factor was later found to be the mouse mammatumor virus (MMTV). Only in the sixties and seventies of the twentieth century could the methods available at that time be used to extensively investigate the mechanism of action of the MMTV. In humans, however, no comparable virus appeared to be responsible for the development of mammary carcinoma. The research line did provide insight into hitherto unknown cellular processes, namely the Wnt-field, which turned out to be

a rich system with branches to various areas such as embryogenesis, organ growth, regeneration or organ lesions, and maintenance of stem cells.

## Referenties

1. J.J. Bittner (quoted in 'Making Mice', p. 201; Karen Rader. 2004. Making Mice Standardizing Animals for American Biomedical Research, 1900-1955. Princeton University Press, Princeton, New Jersey, USA, p. 201.
2. NKI-AVL, 1931.
3. By Staff Roscoe B. Jackson Memorial Laboratory, C. C. Little. 17 Nov 1933. The existence of non-chromosomal influence in the incidence of mammary tumors in mice. *Science*. 1933;78:465-6.
4. Jaarverslagen NKI-AVL, 1931.
5. Korteweg R. Experimenteel onderzoek aangaande de erfelijkheid van kanker. *Ned Tijdschr Geneesk.* 1933;77:4034-50.
6. Korteweg R. Nieuwe gezichtspunten op het gebied van het experimenteele kankeronderzoek. *Ned Tijdschr Geneesk.* 1937;81:6154.
7. Lesterhuis J, Houwaart ES. Bringing the inbred-mouse to Europe-The Netherlands Cancer Institute within the context of international cancer research 1913-1950. In WU Eckart (ed). 100 Years of organized cancer research - 100 Jahre organisierte Krebsforschung. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2000.
8. Korteweg R. Chromosomale invloeden op den groei en extra-chromosomale invloeden op het ontstaan van kanker bij de muis. *Ned Tijdschr Geneesk.* 1935;79:1463-90.
9. Bittner J. 1936. Some possible effects of nursing on the mammary gland tumor incidence in mice. *Science*. 84:162. Bittner JJ, Little JJ. 1937. The transmission of breast and lung cancer in mice. *Journal of Heredity*, Volume 28, Issue 3, 1 March 1937, Pages 117-121, <https://doi.org/10.1093/oxford-journals.jhered.a104326>.
10. Korteweg R. De vierde bijeenkomst van de Leeuwenhoekvereniging gehouden te Amsterdam op 5, 6 en 7 juni 1935. *Ned Tijdschr Geneesk.* 1935;79:5084.
11. Korteweg R. De erfelijke factoren, welke de dispositie voor kanker van de borstklier bij de muis bepalen. *Ned Tijdschr Geneesk.* 1936;80:4008-14.
12. Bittner J. Some possible effects of nursing on the mammary gland tumor incidence in mice. *Science* 1936. 84:162.
13. Gross, L. "Oncogenic Viruses." Pergamon Press, Oxford, New York, 1970.
14. Korteweg R. De erfelijke factoren, welke de dispositie voor kanker van de borstklier bij de muis bepalen. *Ned Tijdschr Geneesk.* 1936;80:4008-14.
15. NKI-AVL, 1938.
16. NKI-AVL, 1939.
17. Cardiff RD, Kenney N. Mouse mammary tumor biology: a short history. *Adv Cancer Res*. 2007;98:53-116.
18. De Bruyn WM. In Memoriam Dr. Remmert Korteweg. Jaarboek voor Kankeronderzoek en Kankerbestrijding in Nederland. NKI. 1961;11:21-31.
19. NKI-AVL, 1946.
20. NKI-AVL, 1947.
21. Korteweg R. Indrukken en gedachten naar aanleiding van een studiereis naar Amerika. *Ned Tijdschr Geneesk.* 1948;92:1486-9.
22. Vos. In Jaarboek Rijksuniversiteit Groningen 1949. Redevoeringen uitgesproken door Prof. J.J.Th. Vos en Remmert Korteweg bij gelegenheid van de promotie van Remmert Korteweg tot doctor honoris causa in de geneeskunde, 22 Juni 1949 te Groningen. Wolters, Groningen, Batavia, 1949.
23. Röpcke G. Levensbericht O.F.E. Mühlbock. In: KNAW Jaarboek, 1979, Amsterdam, pp. 162-165.
24. Mühlbock O. Note on a new inbred mouse-strain GR-A. *Eur J Cancer*. 1965;1:123-4.
25. Bentvelzen P, Daams JH. 1969. Hereditary infections with mammary tumor viruses in mice. *J Nat Cancer Inst*. 1969;43:1025-35.
26. Cardiff RD, Kenney N. 2011. A compendium of the mouse mammary tumor biologist: from the initial observations in the house mouse to the development of genetically engineered mice. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2011;1;3(6).
27. Temin HM, Mizutani S. RNA-directed DNA polymerase in virions of Rous sarcoma virus. *Nature*. 1970;226:1211-3.
28. Briefwisseling Bentvelzen en Varmus.
29. Nusse R, Varmus H. Many tumors induced by the mouse mammary tumor virus contain a provirus integrated in the same region of the host genome. *Cell*. 1982;31:99-109.
30. Nusse R, Varmus H. Three decades of Wnts: a personal perspective on how a scientific field developed. *EMBO J*. 2012;31:2670-84.
31. <https://breakthroughprize.org/Laureates/2/L3792>.
32. Jaarverslag Vereniging Het Nederlands Kanker Instituut, Stichting Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis; 56ste (1969)-83ste (1996); Het Antoni van Leeuwenhoek Toe en Nu. S. Bakker, B. Taal, R. Valdés Olmos (Eindreactie). 2015. Het Nederlands Kanker instituut, Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis, Amsterdam, p. 144.
33. Van de Vijver MJ, He YD, van't Veer LJ, et al. A gene-expression signature as a predictor of survival in breast cancer. *N Engl J Med*. 2002;19;347:1999-2009.