

KANKERTHERAPIE

kan het eenvoudiger?

KANKERTHERAPIE

kan het eenvoudiger?

Albert M. Kroon

Schrijver: Albert M. Kroon

Coverontwerp: Sabien Kroon

Illustratie omslag: longkankercellen, 5 dagen in kweek. Roodkleuring rond de zwarte kernen als maat voor het energie genererend vermogen van de mitochondriën: voorzijde: zonder doxycycline; achterzijde met doxycycline. Met dank aan Dr Jan-Willem Taanman.

ISBN: 9789402156096

© Dr Albert M. Kroon

Contact: AMK@keab.nl

Uitgever: Bravenewbooks

Niets uit deze uitgave mag, op welke manier dan ook, worden verveelvoudigd zonder voorafgaande toestemming van de auteur

Voor mijn kleinkinderen:

J
A
S
F R J I P
A N T O I N E T T E
N B T R
C E
M A X I M R U B E N
I N
K E
I

Inhoud

VOORWOORD.....	9
INLEIDING.....	11
1 <i>DOXYCYCLINE</i>	13
1.1 Kankerbehandeling met doxycycline: wanneer en waarom? .	15
1.2 Waarom doxycycline?.....	18
1.3 Combinatietherapie.....	20
1.4 Doxycycline: geen bloedarmoede, wel remming van het immuunsysteem!	21
1.5 Dubbelblind & placebo-gecontroleerd	24
2 <i>DE AANLOOP</i>	29
2.1 Universiteit of conservatorium?.....	31
2.2 Geneeskunde	31
2.3 Het promotieonderzoek	33
2.4 Publicatie of niet?	38
2.5 De laatste hobbels	40
2.6 Epistemologie.....	42
3 <i>MITOCHONDRIËN</i>	45
3.1 Twee soorten ribosomen in alle cellen & hun specifieke remmers	47
3.2 De evolutionaire herkomst van mitochondriën.....	50
3.3 Maternale overerving & de drie-ouderbaby.....	53
3.4 De genetische informatie van mitochondriaal DNA.....	57
3.5 Wat doen we eigenlijk met zuurstof?.....	61
3.6 De energievoorziening van cellen en weefsels.....	65
4 <i>FERMENTATIE</i>	69
4.1 Het Warburg effect & kanker.....	71
4.2 Antibiotica werken niet uitsluitend tegen bacteriën.....	75
4.3 Remming van de cel-proliferatie <i>in vitro</i> & <i>in vivo</i>	79
4.4 Doxycycline: B-Cellen, metalloproteinasen en benigne tumoren.....	81
4.5 Mitofagie.....	85
4.6 Hooghoudt aan het Zuiderdiep.....	86
4.7 Experience based medicine!	89

5	<i>KANKER</i>	93
5.1	Apoptose versus necrose	95
5.2	Stamcellen	97
5.3	Zijn kankercellen ook stamcellen?	99
5.4	Wat mag leven kosten?	102
5.5	Personalized medicine	105
5.6	Lang zullen we leven, maar kan het in de gloria, hiep, hiep, hoera?	108
5.7	Hoe specifiek is kanker eigenlijk?	110
6	<i>DE FINALE</i>	113
6.1	De PET-Scan	115
6.2	Het probleem met genomics	117
6.3	Kankerbehandeling met doxycycline	119
6.4	Tumor-markers: heel handig, ook voor de 1 ^e lijn	121
6.5	Combinatietherapie met doxycycline: zou dat zin kunnen hebben?	123
6.6	Klinisch onderzoek broodnodig!	129
6.7	Doxycycline-analogen: is daar behoefte aan?	131
	EPILOOG	135
	BIJLAGE 1.	139
	Korte toelichting op het mechanisme van replicatie, transcriptie en translatie	139
	BIJLAGE 2.	147
	Celademhaling	147
	NOTEN	156
	Lijst van afkortingen en begrippen.	156
	Eindnoten	159

VOORWOORD

Tot wie wil ik mij in deze monografie richten? Eigenlijk tot iedereen die te maken heeft of krijgt met kanker: als patiënt, als vriend of vriendin, als familielid of als verzorger en tot de (huis)artsen die n.a.v. deze monografie door hun patiënten kunnen worden aangesproken. Ik zal dat proberen te doen in begrijpelijke taal. Misschien weet u bepaalde dingen al. Alle wetenschappelijke uitspraken berusten op gepubliceerde gegevens.

In de veertiger en vijftiger jaren van de vorige eeuw werden de zuren die altijd in kernen van kapotte cellen werden aangetroffen gekarakteriseerd en daarom kernzuren genoemd: het DNA, het **deoxyribonucleic acid**. Het was de tijd dat de ontrafeling van de structuur en functies van DNA een grote vlucht namen. Het bleek dat al onze erfelijke eigenschappen vast liggen en gecodeerd worden in de volgorde waarin vier verschillende kralen paarsgewijze lange kettingen vormen. Er kwamen mechanismen tevoorschijn die duidelijk maakten hoe deze code van onze genen in de cellen kan worden gekraakt en kan leiden tot de vorming van alle noodzakelijke bestanddelen van cellen en weefsels, waaruit levende organismen voortkomen. Wij dus ook. Als we ergens op aangesproken worden, zeggen we daarom ook al: “Dat zit in ons DNA”.

Alvorens u het lezen van mijn overwegingen en conclusies start, wil ik u graag uitleggen waarom ik deze te boek stel. Sinds 2012 verdiep ik mij weer in wat mij vanaf 1961 decennia lang bezig hield. Ik stond toen aan de wieg van de geboorte van **het mitochondriale DNA**. DNA dat wel in onze cellen zit, maar buiten de kern, in mitochondriën. Dat zijn kleine insluitsels in kern-houdende cellen, die bij de energievoorziening van ons doen en laten onmisbaar zijn. De mitochondriën spelen in mijn verhaal de hoofdrol.

Het onderzoek dat ik vóór mijn promotie aan de universiteit van Amsterdam startte en daarna met de medewerking van studenten en

promovendi in Amsterdam en Groningen heb voortgezet -het gaat al gauw om 100 mensjaren onderzoek- heeft naar mijn oordeel geleid tot de gerechtvaardigde conclusie dat het DNA en de DNA-afhankelijke processen in de mitochondriën een belangrijk doelwit kunnen zijn om als zodanig of in samenspel met andere interventies kanker te bestrijden. Deze visie wordt thans helaas niet gedeeld door de onderzoekers en behandelaars van kanker.

Naar mijn oordeel wordt overmatige aandacht besteed aan incidentele mutaties in allerlei genen die indirect iets met kanker te maken hebben en die tot ingewikkelde behandelingen met soms peperdure middelen leiden, maar die het leven nauwelijks verlengen en de kwaliteit van het leven al evenmin.

Mijn hoop en verwachting is dat op den duur zal blijken dat de aandacht meer gericht moet worden op verstoring van de energievoorziening in ontstane kankers dan op de genen die misschien mede betrokken zijn bij het ontstaan van die kankers.

Omdat dit naar het zich laat aanzien nog tientallen jaren zal duren op m.i. ondeugdelijke gronden, draag ik dit boek op aan mijn kleinkinderen. Hopelijk krijgen ze geen kanker, maar kunnen ze dan toch wellicht vaststellen dat het inzicht is doorgebroken.

INLEIDING

Toen ik een jaar of vier/vijf geleden mijn bestuurlijke taken ging afbouwen, gingen mijn gedachten steeds vaker uit naar mijn werkzaam universitair verleden. Nadat ik als hoogleraar Fysiologische Chemie mijn toga aan de wilgen had gehangen en op een geheel ander gebied werkzaam werd, is er naar mijn gevoel door allerlei omstandigheden, een voor de maatschappij mogelijk belangrijk facet van het werk van mijn werkgroep ten aanzien van kankerbehandeling niet echt uit de verf gekomen. Na rijp beraad heb ik nu besloten om mijn persoonlijke bespiegelingen en ervaringen met anderen te delen.

Het feit dat alle kwaadaardige gezwellen gemeen hebben dat ze een ander systeem hanteren dan gezonde cellen om in hun energie te voorzien, is al bijna een eeuw bekend. Dat fascineert mij al meer dan een halve eeuw. Het betreft onderzoek van de latere Nobelprijswinnaar Otto Warburg, dat al in 1924 gepubliceerd werd en dat in Hoofdstuk 4 uitgebreid aan de orde komt. Ik verrichtte mijn onderzoek in de zestiger jaren van de vorige eeuw in het laboratorium van professor E.C. Slater aan de UVA, waar allerlei facetten van de energievoorziening van cellen en weefsels bestudeerd werden. Onze cellen en weefsels beschikken daarvoor over kleine, gespecialiseerde structuren, die de elektriciteitshuisjes van de cellen worden genoemd en die uit de weefsels geïsoleerd kunnen worden: de mitochondriën.

Destijds heb ik definitief kunnen aantonen, dat deze elektriciteitshuisjes behalve voor energie ook zelf voor de synthese van eiwit kunnen zorgen met een eigen DNA als genetische bron. Bovendien heb ik vastgesteld dat dit systeem eigenschappen gemeen heeft met bacteriën, die in groten getale in ons lichaam bivakkeren. Ik trok daaruit de conclusie dat het dan misschien ook mogelijk moest zijn de functies van de elektriciteitshuisjes in cellen en

weefsels te remmen met geneesmiddelen, die voor de bestrijding van infecties ontwikkeld zijn. Als het mogelijk zou zijn dit selectief te doen in snel delende cellen, zag ik daarin een mogelijkheid gezwelgroei te remmen door de energievoorziening te blokkeren. En dat is volgens mij inderdaad in weefselkweek en diermodellen mogelijk gebleken. Daarom wil ik in deze monografie verslag doen van het bewijs dat ik met mijn werkgroep daarvoor geleverd meen te hebben. Helaas is daar, ondanks de gepubliceerde aanwijzingen dat dit voor *homo sapiens* mogelijkheden biedt, niets mee gedaan in de professionele zoektocht naar mogelijkheden om kanker te bestrijden. Dit in weerwil van het gegeven dat er een betrouwbaar en gangbaar geneesmiddel is, dat m.i. nader onderzoek zou hebben verdiend: **doxycycline.**

In het eerste hoofdstuk geef ik een overzicht van wat mij als arts daarvan het meeste bezig houdt. Ik wil namelijk aandacht vragen voor een behandeling die gericht is op alle vormen van kanker en die op korte termijn zou kunnen bijdragen aan een verlenging van het leven van kankerpatiënten onder redelijke omstandigheden. De onderzoekers, die aangeven nog jaren nodig te hebben om spectaculaire resultaten te boeken met patiënt-specifieke geneesmiddelen, kunnen m.i. daarmee hun voordeel doen nu de roep om neoadjuvants en combinatietherapie weer frequent de kop opsteekt in de vakliteratuur.

In de Hoofdstukken 2 tot en met 6 zal ik het verloop van het onderzoek bespreken en plaatsen in het licht van de thans geldende, oncologische prioriteiten, die naar mijn oordeel nog veel wetenschappelijke, geneeskundige en maatschappelijke vragen oproepen. Ik heb daarom voor een columnachtige opzet van mijn monografie gekozen.

1 *DOXYCYCLINE*

- Kankerbehandeling met doxycycline: wanneer & waarom?
- Waarom doxycycline?
- Combinatietherapie met doxycycline
- Doxycycline: geen bloedarmoede, wel remming van het immuunsysteem!
- Dubbelblind & placebo-gecontroleerd

1.1 Kankerbehandeling met doxycycline: wanneer en waarom?

Rond Kerstmis 2015 had ik mij op mijn website met de onderstaande tekst afgevraagd: als ik kanker krijg, wat dan?

Mijn huisarts bezoek ik niet vaak. Zelden voor iets anders dan controle van de bloeddruk of voor een check-up. Verder doe ik het met de herhaalreceptlijn. Maar stel nu dat ik bij zo'n bezoek te horen zou krijgen dat wellicht toch iets niet in orde is, misschien zelfs kwaadaardig en dat ik daarom naar een oncoloog word verwezen. ***Wat zal ik dan doen?***

Ik verzoek de huisarts dan mij een recept te geven voor doxycycline voor de periode die verstrekt tussen mijn bezoek, waarin de huisarts zijn zorg uitspreekt en de dag dat de oncoloog zijn vrees zal bevestigen of, hopelijk, niet. ***Waarom ben ik zo eigenwijs?***

Omdat ik weet dat in het verleden patiënten, die vooraf aan hun behandeling met keelkanker preventief doxycycline als antibioticum hadden geslikt, aanzienlijk langer overleefden dan patiënten die om dezelfde reden het antibioticum erythromycine voorgeschreven hadden gekregen. Jaren langer, geen maanden! ***Waarom zou mijn huisarts daarop tegen kunnen zijn?***

Wel, doxycycline is voor dat doel niet geregistreerd. Maar aan water kun je je niet branden. Bij Q-koorts en de ziekte van Lyme wordt het in dezelfde dosering verstrekt. Het middel wordt in Nederland duizenden keren per week voorgeschreven. En de huisarts kan zich op artikel 37 van de Declaration of Helsinki beroepen: een geneesmiddel mag voor een “unproven intervention” voorgeschreven worden als arts én patiënt het willen. ***En als mijn huisarts het dan nog niet zou willen?***

Dat had ik natuurlijk niet verwacht, maar dan zou ik hem kort hebben uitgelegd, wat ik in deze monografie beschrijf. Zo'n mooi onderzoek heeft hij voor een geneesmiddel, denk ik, nog nooit onder

ogen gehad. *Maar wat als hij dan toch nog niet te overtuigen zou blijven?*

Dan zou ik het zelf kopen of een andere huisarts nemen.

Voor alle zekerheid ging ik met geringe rugklachten na de kerst toch maar even naar de huisarts, die mij paracetamol aanraadde, dat ik ook zelf al had aangewend. Gelukkig meldde hij mij aan het slot van het consult dat ik geen andere huisarts behoefde te zoeken.

Het blijft jammer dat het experimentele onderzoek dat door mijn onderzoekgroep in het verleden aan celkweken en diermodellen is gedaan nooit tot een stelselmatig onderzoek bij patiënten heeft geleid. Het verschijnsel van snel delende cellen wordt clonale expansie genoemd. Dat doxycycline ook bij de mens de vermeerdering van snel delende cellen kan blokkeren, is in ieder geval voor T-cellen wel duidelijk uit de bevindingen bij de behandeling van het aneurysma van de aorta. Daar kom ik later op terug bij de bespreking van de remming van het immuunsysteem.

De werking van doxycycline op mitochondriën is gebaseerd op de beperking van het energie genererend vermogen van delende cellen. Voor celdeling is veel energie nodig. Het effect van doxycycline berust op de specifieke remming van de vorming van een beperkt aantal van de eiwitten die voor de productie van die energie nodig zijn. Dat proces speelt zich af in de mitochondriën, de elektriciteitshuisjes van de cel, en komt in de volgende hoofdstukken uitgebreid aan de orde.

Met doxycycline kan gezwelgroei en kunnen uitzaaiingen (metastasen) van kanker worden bestreden, omdat daarbij ook sprake is van vermeerdering van cellen in snel delend weefsel. Bij complete remming halveert het energie-genererend vermogen bij iedere deling; na 2 of 3 delingen daalt dit vermogen dan naar de grens, waaronder de cellen aan apoptose, de geprogrammeerde celdood, ten prooi vallen. Het verschijnsel van apoptose wordt in Hoofdstuk V besproken.

Het is belangrijk in dit kader wat meer aandacht te schenken aan het feit dat er in gezwellen behalve snel delende cellen ook cellen

voorkomen die in rust zijn. In een groeiende tumor zullen met name de cellen die in een gebied zitten waar de toevoer van zuurstof en nutriënten te wensen overlaat voor een time-out kiezen. Naarmate een tumor compacter wordt, zullen meer cellen voor de time-out (moeten?) kiezen. Als de tumor na 10 dagen 2 keer zo groot zou zijn, dan zouden alle cellen 1 keer gedeeld moeten hebben of 50% van de cellen 1 of 2 keer of 25% 3 of 4 keer. Als je dan in staat bent met doxycycline de toename van het energie genererend vermogen van de mitochondriën in die delende cellen volledig te remmen dan zou bij 3 delingen dat vermogen per cel tot minder dan 20% geslonken zijn en daarmee naar alle waarschijnlijkheid gedaald tot het niveau waaronder de cellen afsterven.

Het is dus zaak bij tekenen van kanker in een vroeg stadium een poging te wagen om met doxycycline de proliferatie tot stilstand te brengen en de tumorcellen tot apoptose aan te zetten.

Mocht u onverhoopt in zo'n situatie verzeild raken, vraag dan uw huisarts u de behandeling voor te schrijven met doxycycline, die ik van mijn huisarts zou hebben "geëist" zoals dat in het begin van deze paragraaf is beschreven. U kan het uiteraard ook met uw oncoloog bespreken. Vraag om of verwijst naar het Amcorona protocol, waarvoor u hieronder het recept aantreft.

Het Amcorona Protocol.

100mg doxycycline 2 keer per dag ('s morgens en 's avonds) met water innemen gedurende 3 weken; dan een week onderbreken, waarna deze behandeling iedere 4 weken kan worden herhaald.

De week onderbreking is bedoeld om de gezonde, niet snel groeiende weefsels op adem te laten komen.

1.2 *Waarom doxycycline?*

Uit de waarnemingen die in de volgende hoofdstukken zullen worden beschreven, zal hopelijk duidelijk worden dat met name antibiotica van de groep tetracyclines de proliferatie, dus de vermeerdering van kern-houdende cellen kunnen remmen zowel in weefselkweek als in proefdiermodellen. Van de beschikbare tetracyclines is mijn voorkeur om verschillende redenen gevallen op doxycycline. De selectieve voordelen zullen nog uitgebreid aan de orde komen. Het lijkt me echter in het licht van de strekking van mijn verhaal nuttig de argumenten hier vast puntsgewijze samen te vatten.

- De remming van de proliferatie van cellen wordt met doxycycline bereikt bij concentraties die bij de behandeling van patiënten met andere aandoeningen dan kanker in het bloed worden bereikt.
- De benodigde dosering wordt ook gebruikt bij infectieziekten waarvoor doxycycline officieel geregistreerd is. Voor o.a. Q-koorts en de ziekte van Lyme is doxycycline eerste keus.
- Doxycycline wordt wekelijks in Nederland duizenden keren voorgeschreven. Het wordt al meer dan 50 jaar gebruikt en veroorzaakt weinig bijwerkingen, zelden ernstig.¹ Overmatige blootstelling aan zonnestraling kan huidirritaties veroorzaken. Dit staat bekend als fototoxiciteit, maar is makkelijk te vermijden door uit de zon te blijven.
- De farmacologische eigenschappen zijn patiëntvriendelijk. Het wordt via de mond toegediend. De snelheid van opname uit het maag-darmkanaal, de verdeling over de weefsels en de uitscheiding via de urine leiden tot een voortdurende werkzame bloedspiegel bij inname van twee standaarddoseringen per dag, dus om de ongeveer twaalf uren.