

## PDF hosted at the Radboud Repository of the Radboud University Nijmegen

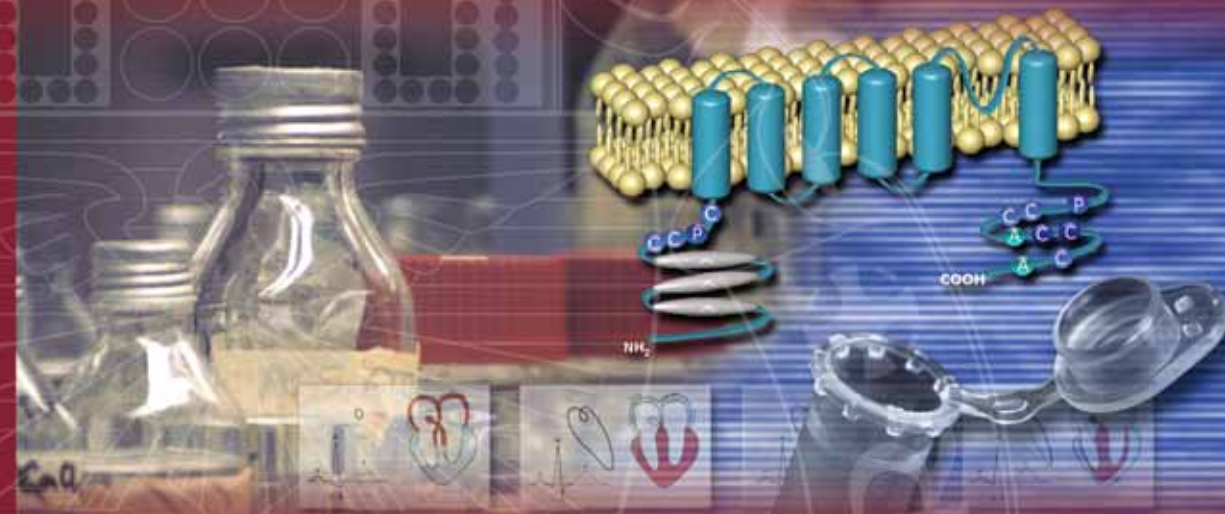
The following full text is a publisher's version.

For additional information about this publication click this link.

<http://hdl.handle.net/2066/19414>

Please be advised that this information was generated on 2017-12-05 and may be subject to change.

# Het fysiologisch tijdperk



INAUGURALE REDE door dr. R.J.M. Bindels



# Het fysiologisch tijdperk

Rede (in verkorte vorm) uitgesproken bij de aanvaarding van het ambt van  
hoogleraar Fysiologie aan het UMC St Radboud van de Katholieke Universiteit  
Nijmegen op vrijdag 12 maart 2004

door dr. R.J.M. Bindels

Vormgeving en opmaak: Nies en Partners bno, Nijmegen

Drukwerk: Thieme MediaCenter Nijmegen

*Mijnheer de Rector Magnificus,  
Zeer gewaardeerde toehoorders,*

Van oudsher vormt de fysiologie een basisdiscipline binnen de biologische en medische wetenschappen. De fysiologie bestudeert hoe levende organismen functioneren. Hierbij staan de fysioloog allerlei moderne hulpmiddelen uit de fysica, chemie, wiskunde en informatica ter beschikking om de levensprocessen op het niveau van moleculen, cellen, weefsels, organen, en orgaansystemen van het lichaam te onttrafen. Dus voor sommigen betreft de fysiologie het functioneren van het gehele organisme - denk hierbij aan de inspanningsfysiologie - terwijl bij anderen het functioneren van een individueel orgaan centraal staat, zoals het hart en bloedvaten, de luchtwegen of de nieren. Ook kan het fysiologisch onderzoek zich grotendeels afspelen op het cellulaire of zelfs moleculaire niveau. In het algemeen kan gesteld worden dat fysiologisch onderzoek er uiteindelijk altijd op gericht is om het functioneren van het gehele organisme te begrijpen, daar waar mogelijk, door de integratie van de fysiologische kennis vergaard op het niveau van moleculen, cellen en organen.

#### **Begrip fysiologie en homeostase**

Ons lichaam verschaft een bufferzone tussen onze lichaamscellen en de buitenwereld en daarmee is de mens in de evolutie relatief onafhankelijk geworden van de buitenwereld. De cellen in ons lichaam voeren duizenden chemische reacties uit, waarvoor specifieke condities noodzakelijk zijn (denk hierbij aan een temperatuur van 37 graden Celsius, een zuurgraad van 7,4 en een natriumconcentratie van om en nabij de 140 millimolair). Deze condities worden tot stand gebracht door de extracellulaire vloeistof, dat wil zeggen de vloeistof die de lichaamscellen omringt. De capaciteit van de cel om haar functies naar behoren uit te oefenen, is sterk afhankelijk van de conditie van deze extracellulaire vloeistof. Het leven is dus alleen gewaarborgd als het lichaam de samenstelling en het volume van de extracellulaire vloeistof (ook wel 'milieu interieur' genoemd) voortdurend bewaakt en zo nodig aanpast. Er zijn veel processen of regelmechanismen betrokken bij het constant houden van het interne milieu in ons lichaam. De fysioloog Walter Cannon vatte al deze processen samen met het woord 'homeostase'. Het vakgebied van de fysiologie zou je kunnen redu-

ISBN 90-9017782-5

© dr. R.J.M. Bindels, Nijmegen, 2004

Niets uit deze uitgave mag worden vermenigvuldigd en/of openbaar worden middels druk, fotokopie, microfilm, geluidsband of op andere wijze dan ook, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de copyrighthouder.

ceren tot de studie van de homeostase in het algemeen en in het bijzonder van de rol die ieder homeostatisch mechanisme speelt in de waarborging van het leven.

De nierfysioloog Homer Smith zei het populairder: 'Homeostasis is the hot stuff of physiology'.

Het is echter ondoenlijk om alle homeostatische mechanismen die plaatsvinden in het lichaam tegelijk te bestuderen. De complexiteit wordt verder vergroot doordat er diverse interacties plaatsvinden tussen deze regelmechanismen. Desalniettemin is het goed mogelijk en bovenal zeer boeiend om deze mechanismen, die zo essentieel zijn voor ons leven, individueel te bestuderen. De meeste zijn gebaseerd op goed te begrijpen principes, die we zelf ook elke dag toepassen. Er zijn tientallen voorbeelden van regelmechanismen waarmee we dagelijks in contact komen zonder dat we er eigenlijk nog bij stil staan. Bijvoorbeeld, de centrale verwarming in uw huis. U stelt de temperatuur op twintig graden Celsius in en ongeacht of er buiten barre weersomstandigheden zijn, de temperatuur in huis blijft twintig graden Celsius.

Verstoringen door vrieskou, regen, het openen van een raam of het aansteken van de open haard worden opgevangen door dit automatische regelsysteem. Dit automatisch constant houden van de temperatuur noemen we dus 'homeostase'. Andere voorbeelden zijn de cruise control-schakelaar in uw auto en de vloeistofniveauregeling in de stortbak van uw toilet. De principes achter al deze gemakken zijn ook van toepassing op de mechanismen die in ons lichaam worden gebruikt om bijvoorbeeld de lichaamstemperatuur te regelen. De lichaamstemperatuur wordt door het metabolisme op 37 graden Celsius gehouden. Ongeacht of men in koud water zwemt of in de sauna vertoeft, de temperatuur van het lichaam blijft normalerwijze rond de 37 graden Celsius schommelen. Andere voorbeelden van parameters die in ons lichaam constant gehouden worden zijn de bloeddruk en de glucose- of calciumconcentratie in het bloed. Het is de fysioloog die al deze regelmechanismen in kaart brengt en ontrafelt.

Het fysiologisch werkterrein kan ook goed geïllustreerd worden aan de hand van de Nobelprijzen voor fysiologie of geneeskunde die de laatste honderd jaar zijn toegekend<sup>2</sup>. In 1924 ontving de Nederlandse arts Willem Einthoven de Nobelprijs voor zijn ontdekking en ontwikkeling van het elektrocardiogram, afgekort ECG. Einthoven was sterk gefascineerd door de fysiologie van het hart en ontwierp methoden en instrumenten om de elektrische stroompjes die door het kloppend hart worden gegene-

reerd van buitenaf, dus niet-invasief, te meten. Tot op heden wordt deze methode routinematig gebruikt om het functioneren en disfunctioneren van het hart zichtbaar te maken. De twee Duitse celfysiologen Erwin Neher en Bert Sakmann ontvingen de Nobelprijs in 1991 voor hun onderzoek naar het functioneren van ionkanalen. Beide heren ontwikkelden een techniek, genaamd de patch-clamptechniek. Met behulp van deze methode kan de stroom van ionen die door één ionkanaal passeren, zichtbaar worden gemaakt in de vorm van zeer kleine elektrische stroompjes (uitgedrukt in picoampères). Door hun onderzoek kon het bestaan van ionkanalen definitief worden vastgesteld en het functioneren van deze kanalen in detail worden bestudeerd. Deze bevinding en de daaruit voortgekomen kennis heeft een grote invloed op het hedendaags biomedische onderzoek en draagt bij aan onze begripsvorming van cellulaire mechanismen die ten grondslag liggen aan ziekten zoals suikerziekte, taaislijmziekte en migraine. Het afgelopen jaar is binnen hetzelfde onderzoeksveld de Nobelprijs toegekend aan de arts-onderzoekers Peter Agre and Roderick MacKinnon voor respectievelijk het ontdekken van de zogenaamde waterkanalen of aquaporines en het zichtbaar maken van de moleculaire structuur van ionkanalen. De extracellulaire vloeistof maakt zestig procent van het lichaamsgewicht uit. Deze vloeistof bestaat uit water met daarin opgeloste zouten en voedingsstoffen en omringt de individuele lichaamscellen. Deze cellen zijn omgeven door een fosfolipiden dubbellaag die de scheidingswand vormt tussen de extracellulaire vloeistof en de celinhoud. De uitwisseling van stoffen tussen deze twee compartimenten is voor cellen van levensbelang. Door de ontdekkingen van deze twee Amerikaanse wetenschappers weten we nu hoe zouten en water in en uit de cellen van ons lichaam kunnen worden getransporteerd. We begrijpen nu waarom bepaalde ionen wel door de fosfolipiden dubbellaag, die de plasmamembraan vormt, heen kunnen en andere niet en we weten nu hoe watermoleculen door de plasmamembraan kunnen diffunderen zonder ionen mee te nemen. Deze kennis is van belang om bijvoorbeeld het concentrerend vermogen van de nier te begrijpen waarbij water uit de voorurine wordt teruggewonnen of om te verklaren op welke wijze elektrische signalen in zenuw- of hartcellen worden gegenereerd en doorgegeven. Deze fundamentele kennis blijkt essentieel om diverse ziektebeelden gerelateerd aan bijvoorbeeld de nieren, het hart, de spieren of het centrale zenuwstelsel te kunnen begrijpen en waar mogelijk te genezen. Deze drie voorbeelden illustreren fraai waar fysiologen zich de afgelopen decaden

mee bezig hebben gehouden en zijn natuurlijk niet willekeurig gekozen. Ze zijn ook illustratief voor onderzoek dat binnen de afdeling fysiologie wordt uitgevoerd, maar daarover straks meer.

Het toekomstig belang van de fysiologie zou ik willen bediscussiëren aan de hand van een onlangs bereikte wetenschappelijke mijlpaal. Op maandag 14 april 2003 is de complete DNA-sequentie van het humane genoom ter beschikking gekomen<sup>3</sup>. Dit is precies vijftig jaar na de ontdekking van de dubbelhelixstructuur van het DNA-molecuul door de Nobel laureaten James Watson en Francis Crick. Het humane genoom bestaat uit 2.825 miljoen basenparen die verdeeld zijn over 46 chromosomen en die coderen voor ongeveer 30.000 genen. We kunnen nu voor het eerst de genetische blauwdruk lezen die ten grondslag ligt aan de bouw van het menselijk wezen. Dit heeft enorme implicaties voor de biomedische wetenschappen. We staan nu aan het begin van een nieuw tijdperk waarin de vruchten geplukt kunnen gaan worden van deze onlangs verkregen kennis om uiteindelijk een betere diagnose, behandeling en preventie van ziekten te kunnen bewerkstelligen. Met de grote hoeveelheid informatie die nu voorhanden is, wordt tevens duidelijk dat de grootste uitdaging in de toekomst ligt: het ophelderen van de functie van de 30.000 menselijke genen en hun rol in de normale ontwikkeling en ziekte van het individu. In de kern van de cel worden deze genen afgelezen om er uiteindelijk eiwitten van te maken die diverse functies in het lichaam uitoefenen. Naar schatting kunnen er van deze 30.000 genen ten minste 100.000 verschillende eiwitten worden geproduceerd en van slechts een klein percentage is tot op heden de functie bekend. De fysiologen kunnen en moeten in dit postgenomisch tijdperk een belangrijke bijdrage gaan leveren aan het verwezenlijken van de zojuist geformuleerde doelstellingen.

Het toekomstig werkterrein is tweeledig. Allereerst betreft het de structurele genomics en proteomics, waarbij de vertaling van het genoom (30.000 genen) naar de eiwitten (100.000-1.000.000 eiwitten) centraal staat. Vervolgens betreft het de fysiologische of functionele genomics, waarbij het begrijpen van de functie van de genen en hun corresponderende eiwitten doel van onderzoek is. Ik ben dan ook zeer vereerd dat ik in zo'n fascinerende periode benoemd ben tot hoogleraar fysiologie. Er is nu een enorm potentieel aan mogelijkheden voor fysiologisch onderzoek én onderwijs waar ik me de komende jaren graag voor zal inzetten. Zoals zo vaak al is gebleken vormt basaal wetenschappelijk onderzoek, waaronder het fysiologisch on-

derzoek, de levenslijn van onze geneeskunde. Om deze ambitieuze doelstelling te verwezenlijken is allereerst een daadkrachtige discipline fysiologie noodzakelijk. De eerste aanzet hiervoor werd onlangs gegeven door de Raad van Bestuur van het UMC St Radboud die de voormalige afdelingen fysiologie en celfysiologie heeft gefuseerd tot één nieuwe afdeling fysiologie waarbij het werkterrein zich nu uitstrekt van het molecuul tot aan de mens. Hiermee zet het UMC St Radboud mijn inziens zowel op nationaal als internationaal niveau een nieuwe trend in. Vermeldenswaardig is het feit dat de prestigieuze Harvard Medical School in Boston ook heeft aangekondigd na twintig jaar weer een nieuwe afdeling te stichten die zich zal richten op het analyseren van de functie van al die nieuwe eiwitten.

Verder zijn er goede diermodellen nodig om het fysiologisch onderzoek op moleculair, cellulair of orgaanniveau te kunnen uitoefenen. Ook hier heeft de genetica en de celbiologie de fysioloog enorm geholpen door de ontwikkeling van transgene diermodellen, waarin genen selectief kunnen worden uitgeschakeld in een of meerdere organen. Deze diermodellen zijn, naast studies met proefpersonen, belangrijke instrumenten om onze ambitieuze doelstellingen in dit fysiologisch tijdperk te kunnen verwezenlijken.

Onlangs heeft de nieuwe afdeling fysiologie twee missies geformuleerd binnen haar taakgebied van onderwijs en onderzoek die ik graag met u wil delen<sup>4</sup>:

- De afdeling verzorgt kwalitatief uitstekend en inspirerend fysiologieonderwijs ten behoeve van de bachelor-, master- en doctoraalprogramma's van het UMC St Radboud.
- De afdeling verricht basaal en klinisch relevant onderzoek op het hoogst mogelijke niveau dat zich uitstrekt van molecuul tot mens met als doel (patho)fysiologische mechanismen te doorgronden om uiteindelijk de kwaliteit van leven voor mensen van alle leeftijden te verbeteren.

Dit moet u toch allen aanspreken en ik zou graag in het resterende deel van mijn oratie beide missies willen toelichten en waar mogelijk illustreren.

### Onderwijs

De afdeling levert een belangrijke bijdrage aan de opleidingen geneeskunde, tandheelkunde en biomedische wetenschappen<sup>5</sup>. Bijna vijftig procent van de vaste staf-formatie wordt verworven met onderwijsactiviteiten. Zes kernblokken worden door

de fysiologen gecoördineerd en daarnaast participeren we in 27 andere blokken binnen deze drie studierichtingen. De afdeling is populair bij de studenten bewegingswetenschappen. Op jaarbasis worden ongeveer tien stagestudenten begeleid. Ten slotte ondersteunen per jaar gemiddeld vier stagiaires van de Hogere Laboratorium Opleiding in Nijmegen en Eindhoven de lopende onderzoeksprojecten. Ook zijn we betrokken bij de ontwikkeling van de nieuwe studie technische geneeskunde aan de Universiteit van Twente waar twee blokken door de fysiologen mede worden ingericht en verzorgd. In de afgelopen jaren zijn alle drie de reguliere curricula grondig gewijzigd naar kleinschalig onderwijs waarin de student en zijn of haar leerproces centraal staat. Het is de taak van de docent om als coach de student tot zelfwerkzaamheid aan te zetten en de komende jaren zullen de fysiologen deze rol met enthousiasme blijven uitvoeren waarbij we garant staan voor kwalitatief hoogwaardig onderwijs. Dit is evenwel geen eenvoudige taak.

Allereerst moeten we ervoor waken dat het enthousiasme en teamgevoel van de docenten, nu de eerste jaren van het curriculum alweer een aantal malen gedoceerd zijn, geen plaats gaat maken voor een meer routinematige uitoefening van onze onderwijstaken. Te meer daar de individuele belasting van de meeste stafleden over de jaren heen alleen maar is toegenomen. Daarnaast is het aantal studenten voor alle drie de studierichtingen de laatste jaren, mede door een dreigend tekort aan artsen en tandartsen, drastisch gestegen. Dit staat haaks op de gekozen invulling van kleinschalig onderwijs en het is de kunst om de komende jaren deze grotere aantallen studenten op te leiden met behoud van kwaliteit van het onderwijs en enthousiasme van de docenten. Persoonlijk denk ik dat de grens aan de groei van studentenaantallen wel bereikt is.

Tevens zullen we participeren in de onlangs ontwikkelde docentprofessionalisering om de kwaliteit van ons onderwijs te garanderen op de langere termijn. Onze curricula zijn ingedeeld in een blokkenstructuur waarin een of meerdere onderwerpen op een *multidisciplinaire* manier worden gepresenteerd en bestudeerd. Voorwaarde voor zo'n multidisciplinaire benadering is wel dat de afzonderlijke disciplines duidelijk herkenbaar zijn binnen het Universitair Medisch Centrum en niet versmelten tot bijvoorbeeld één afdeling basale wetenschappen. Met de vorming van een nieuwe afdeling fysiologie lijkt dit gevaar echter slechts denkbeeldig.

Ik zie het ook als mijn taak om de toekomstige generatie van onderzoekers te interesseren in en uiteindelijk te binden aan ons werk. Het zojuist belichte fysiologisch tijdperk biedt voldoende uitdaging en potentieel voor getalenteerde nieuwe collega's. Dit zullen we ook moeten uitdragen aan met name middelbare scholieren en studenten in een van de biologische of medische richtingen. Deze vorm van onderwijs of misschien beter public relations bedrijven we nog maar mondjesmaat, maar is hard nodig om de dalende interesse van middelbare scholieren in natuurwetenschappen te keren. Te denken valt aan een actieve begeleiding van profielwerkstukken die in het studiehuis worden vervaardigd voor het eindexamen vwo, opfrisstages voor docenten biologie, scheikunde of natuurwetenschappen, en snuffelstages voor toekomstige studenten. Dit is immers de kweekvijver waaruit we straks onze jonge fysiologen moeten rekruteren.

Verder zal onze afdeling zich profileren in de nieuwe internationale masterprogramma's die voor de biomedische richtingen momenteel worden ontwikkeld. Dit zal zeker de zichtbaarheid van de fysiologie als discipline vergroten en mogelijk in de nabije toekomst jonge wetenschappers voor ons vakgebied interesseren en behouden.

### Internationalisering

Internationalisering is een actueel onderwerp. Bij elke diploma-uitreiking blijkt opnieuw dat veel studenten een van hun stages in het buitenland hebben doorgebracht. Of dit op wetenschappelijk-inhoudelijk vlak meerwaarde heeft, betwijfel ik, maar het geeft de studenten een unieke gelegenheid om zich ver van huis in een geheel andere omgeving zelfstandig verder te ontplooien. Het zal dus zeker bijdragen aan een verbreding van de professionele en sociaal-culturele horizon van onze studenten. Omgekeerd komen er relatief weinig buitenlandse studenten naar onze universiteit. Dit zal zeker iets met de te geringe uitstraling van Nijmegen als wereldstad van doen hebben en met het gebrek aan Engelstalige onderwijsvormen.

De verklaring van Bologna, die door de landen van de Europese Unie is opgesteld, pleit voor een gemeenschappelijk en open Europees hoger onderwijs<sup>6</sup>. Zo moet de mobiliteit van studenten tussen de EU-landen worden vergroot door onder andere het onderwijs en de graden en diploma's op elkaar af te stemmen. Dit allemaal met als uiteindelijk doel om de internationale competitie van het hogere onderwijs te verhogen. Onze nieuwe bachelor- en masterstructuur maakt het in principe moge-

lijk voor buitenlandse studenten in te stappen in de masterfase van een van de Nederlandse universiteiten. En omgekeerd: de Nederlandse studenten die hun bachelorfase met succes hebben afgerond kunnen in een van de Europese steden hun masteropleiding vervolgen. De geïnteresseerde studenten zullen waarschijnlijk bij voorkeur tussen de Europese hoofdsteden als Amsterdam, Parijs, Londen, Rome en Berlijn 'hoppen' omdat die naast de universitaire opleidingen nog veel meer te bieden hebben.

Toch zullen we ook in Nijmegen een aantrekkelijk internationaal masterprogramma moeten aanbieden om ons aandeel in de internationalisering of globalisering veilig te stellen. Het zal er zeker toe bijdragen dat de kwaliteit van ons onderwijs verder wordt versterkt en zal tevens de professionele bagage van onze docenten verder verbreden. Wij zullen ons onderwijs op een internationaal peil moeten brengen en het dus vanaf een bepaald studiejaar in de Engelse taal moeten gaan aanbieden. Dit is immers de taal van de wetenschap. Dit zou vanaf de masterfase gerealiseerd moeten worden. Daarnaast zouden we heel pragmatisch binnen de dwarsverbanden of hoofdprogramma's internationale workshops kunnen aanbieden in de vorm van bijvoorbeeld een summer school waarin zo'n twintig tot dertig studenten een paar weken op een actieve manier participeren in het onderzoek en zo nieuwe technieken en kennis aanleren. Het Nijmegen Center for Molecular Life Sciences (NCMLS), waarin diverse afdelingen van de faculteit der Natuurwetenschappen, Wiskunde en Informatica en het UMC St Radboud zijn ondergebracht, moet in dit verband toch genoeg te bieden hebben.

Belangrijk is het hierbij om gebruik te maken van de bestaande internationale netwerken om geïnteresseerde studenten te rekruteren. Maar het gaat veel verder. Inmiddels hebben we enige ervaring met buitenlanders die gedurende vier jaar bij ons komen werken als junioronderzoeker met als doel om hier hun doctoraat te behalen. Afgezien van allerlei praktisch problemen die dit heeft opgeleverd in de sfeer van maanden slepende en vernederende visum- en werkvergunningaanvragen, woonruimte regelen, en de mogelijkheid tot gezondheidszorg organiseren, wordt het door de medewerkers van de afdeling fysiologie als bijzonder positief, verbredend en stimulerend ervaren om in een internationaal klimaat werkzaam te zijn. Maar we zijn er nog lang niet. Als we onze buitenlandse studenten echt het gevoel willen geven er ook bij te horen zullen we de communicatie op universitair, cluster- en NCMLS-

niveau voor een belangrijk deel in het Engels moeten gaan voeren. Als wij met z'n allen het belang van internationalisering erkennen zullen we er ook naar moeten handelen. Wij kunnen alleen een internationale studie- en werkomgeving uitdragen als er meer ondersteunende faciliteiten worden verleend voor de tijdrovende bureaucratische afhandelingen, internationale documentatie en wat er al niet komt kijken bij het aantrekken van buitenlanders.

Wij hebben in elk geval als afdeling fysiologie al laten zien bereid te zijn onze verantwoordelijk in deze te willen nemen. Ook de projectgroep internationalisering, die in opdracht van ons onderwijsinstituut aan het werk is geweest, heeft een aantal aanbevelingen geformuleerd op basis waarvan in september van dit jaar een start gemaakt moet kunnen worden met internationaal onderwijs.

### Onderzoek

Gaarne wil ik ook de onderzoeksmissie van de afdeling fysiologie toelichten. De afdeling bestaat uit twee afzonderlijke secties met ieder een eigen onderzoekslijn, die samen een kleine vijftig procent van de vaste staf-formatie genereren volgens onze lokale toekenningssystematiek die gebaseerd is op wervend vermogen en aantal en kwaliteit van wetenschappelijke publicaties.

De sectie integratieve fysiologie heeft inmiddels een naam opgebouwd met humaan onderzoek aan zuurstoftransport in het bloedvatenstelsel en aan zuurstofverbruik in spieren tijdens rust en gedurende inspanning. Momenteel concentreert het onderzoek zich rond cardiovasculaire adaptaties ten gevolge van inactiviteit en de omkeerbaarheid van deze adaptaties ten gevolge van trainingen. Het uiteindelijke doel is om meer inzicht te krijgen in de relatie tussen inactiviteit, chronische ziekten en veroudering. Dit is een zeer actueel onderwerp aangezien de hedendaagse levensstijl steeds meer gepaard gaat met inactiviteit en daarmee geassocieerde problemen als vetzucht en suikerziekte<sup>7</sup>. Daarnaast is een vergrijzing van de bevolking duidelijk waarneembaar.

De sectie celfysiologie heeft een wereldwijde reputatie opgebouwd in het onderzoeksveld van epitheliaal water- en ionentransport in de nieren en darm. Tegenwoordig focussen we ons op aquaporine waterkanalen, epitheliale calcium- en magnesiumkanalen, en natriumchloride cotransporteurs. De fysiologische consequenties worden bestudeerd van mutaties in de genen die coderen voor deze transporteiwitten en



verantwoordelijk zijn voor ziektebeelden als nefrogene diabetes insipidus, Bartter- en Gitelman-syndromen en verstoringen in de calcium- en magnesiumhomeostase. Daarnaast bestuderen we de moleculaire mechanismen die de activiteit van deze transporteiwitten reguleren.

Op het eerste gezicht zijn er weinig raakvlakken tussen het onderzoek van beide secties, maar er zijn inmiddels concrete plannen ontwikkeld om gezamenlijke projecten te gaan uitvoeren. Als eerste aanzet daartoe zijn we pilotexperimenten gestart waarin de genen die betrokken zijn bij het herstel van spierkracht na langdurige inactiviteit worden geïdentificeerd en vervolgens gekarakteriseerd. De eerste resultaten zullen als voorwerk voor nieuwe projectaanvragen worden gebruikt. De afdeling voert het onderzoek vaak uit in samenwerking met andere afdelingen binnen het UMC en is zo in staat om aanvullende expertise aan te boren. Er zijn al jaren gemeenschappelijke projecten met de afdelingen antropogenetica, biochemie, farmacologie & toxicologie, interne geneeskunde, kindergeneeskunde, longziekten, neurologie en met de St Maartenskliniek. De samenwerking tussen klinische en preklinische afdelingen is noodzakelijk om het medisch-relevante onderzoek meer diepgang te geven en het is voor de individuele onderzoekers zonder meer stimulerend en plezierig om te participeren in een multidisciplinair onderzoeksteam. De diverse thema's die binnen de hoofdprogramma's zijn geformuleerd, moeten de integratie van klinisch en preklinisch onderzoek verder stimuleren.

Eén onderzoeksproject van de afdeling zou ik gaarne in meer detail willen bespreken. Het betreft hier de calciumhomeostase van ons lichaam. Het begrip homeostase heb ik reeds in mijn inleiding gedefinieerd en staat centraal binnen de fysiologie. De calciumhomeostase omvat alle mechanismen die er toe bijdragen dat de calciumconcentratie in het bloed op een constant niveau van rond de 2,5 millimol/l wordt gehouden. Dit is belangrijk om essentiële lichaamsfuncties als zenuwgeleiding, spiercontracties en bloedstolling te kunnen uitvoeren. Deze regelmechanismen zorgen ervoor dat de calciumconcentratie in het bloed onafhankelijk is van de hoeveelheid calcium die op een gegeven moment via het voedsel tot ons komt of van de calciumbehoefte van ons lichaam. Er zijn drie orgaansystemen - te weten de darm, de nieren en de botten - verantwoordelijk voor deze regulatie. In een nauwkeurig gereguleerd samenspel bepalen zij de calciumconcentratie in het bloed. De darm neemt het calcium uit het voedsel op, de nieren scheiden overtollig calcium uit in de urine en de

botten fungeren als calciumopslagplaats. De calciumuitwisseling tussen de verschillende compartimenten wordt gecontroleerd door de calciotrope hormonen, waarvan vitamine D de bekendste is. De genoemde drie organen handelen de calciumstromen ieder op hun eigen wijze af. De laatste jaren heeft ons onderzoek zich voornamelijk gericht op de bijdrage van de nier.

De menselijke nier is opgebouwd uit een miljoen individuele nefronen, die de functionele eenheid van de nier vormen en ogenschijnlijk als een kluit spaghetti in de nier gelegen zijn. In de glomerulus wordt het bloed gefiltreerd en het filtraat wordt in het buizenstelsel, ook wel tubulus genaamd, van samenstelling gewijzigd. Waardevolle stoffen als aminozuren, glucose, zouten en water worden teruggewonnen of geresorbeerd, terwijl afvalproducten van het metabolisme als ureum en creatinine worden toegevoegd aan de voorurine. Uiteindelijk vormt zich de eindurine die in de blaas wordt opgeslagen. Ook calciumionen worden geresorbeerd uit de voorurine en een klein gedeelte van de tubulus, namelijk de zogenaamde verbindingsbuis, is speciaal voor deze taak uitgerust. De individuele moleculaire bouwstenen van zo'n verbindingsbuis, die dit proces van actieve calciumresorptie uitvoeren, kunnen tegenwoordig worden aangewezen. Aan de celzijde waar zich de voorurine bevindt is de luminale membraan gelegen die de eerste barrière vormt voor de calciumionen die in hoge concentraties in de voorurine aanwezig zijn. Calciumionen kunnen de cel alleen betreden via speciale eiwitten. Eenmaal in de cel binden de calciumionen aan calciumbindende eiwitten, die een tweeledige functie vervullen. Allereerst houden ze de vrije calciumconcentratie in de cel laag door als een calciumbuffer op te treden en ten tweede functioneren ze als een calcium-shuttle-systeem door de ionen naar de andere kant van de cel te transporteren, waar zich twee pompsystemen bevinden die vervolgens de calciumionen uit de cel pompen in de richting van de bloedbaan.

Zo worden, kort samengevat, calciumionen vanuit de voorurine naar de bloedbaan geresorbeerd. De identiteit van het calciuminfluxsysteem is, in tegenstelling tot de andere calciumtransporteiwitten, lange tijd onbekend gebleven. Wij zijn daarom een speurtocht begonnen naar de identiteit van dit belangrijke calciuminfluxsysteem. Hierbij hebben we gebruik gemaakt van een expressie-kloneringsstrategie, waarbij uit miljoenen RNA-fragmenten geïsoleerd uit de nier juist dat ene fragmentje is gehaald dat codeert voor het calciuminfluxsysteem. Populair gezegd: we hebben een

speld uit een hooi-berg geïdentificeerde eiwit bleek uit 730 aminozuren te bestaan en computeranalyse voorspelde een tweedimensionale structuur waarbij het eiwit de plasmamembraan zesmaal passeert. Tussen transmembraansegment nummer 5 en 6 is een hydrofoob stukje aanwezig dat waarschijnlijk de porie vormt waardoor calciumionen kunnen bewegen. In een rap tempo zijn we vervolgens dit eiwit gaan onderzoeken om te bevestigen dat we inderdaad het juiste eiwit hadden opgespoord. Een aantal kenmerkende eigenschappen kwam hierbij aan het licht:

- I het eiwit komt met name voor in de nier, en daarnaast ook in de darm en de placenta. Deze organen zijn alle drie betrokken bij het vitamine D-gestimuleerde calciumtransport;
- II het eiwit komt voor in de lumenale membraan van de verbindingsbuiscel waar het in contact staat met de voorurine;
- III het eiwit is in staat om calciumionen te transporteren;
- IV de expressie van het eiwit in de nier wordt positief gereguleerd door vitamine D.

Samengevat kan gesteld worden dat het opgeviste eiwit de kenmerkende eigenschappen bezit om als calciuminfluxkanaal te functioneren in de nier. Wij waren hier zeer opgetogen over en toen ik op een Amerikaans niercongres het gerucht vernam dat een onderzoeksgroep uit Boston het langverwachte epitheliale calciumkanaal ook had gekloneerd was een telefoontje naar het thuisfront afdoende om onze publicatiemachinerie in werking te zetten. Binnen een aantal maanden werden onze resultaten wereldkundig gemaakt in de internationale literatuur. Een half jaar na onze publicatie maakte de groep van dr. Matthias Hediger van de Harvard Medical School uit Boston hun bevindingen openbaar: zij vonden een nauw verwant calciumkanaal dat met name aanwezig is in de darm en prostaat. Dit is dus wederom een voorbeeld waarin we deze prestigieuze universiteit voor zijn gebleven.

Aldus zijn twee nieuwe calciuminfluxeiwitten geïdentificeerd, genaamd TRPV5 en TRPV6, die samen de familie van epitheliale calciumkanalen vormen. Deze twee eiwitten blijken te behoren tot de superfamilie van Transient Receptor Potential (TRP)-eiwitten, die allemaal de kenmerkende tweedimensionale kanaalstructuur bezitten en permeabel zijn voor divalente kationen waaronder calcium. Het blijkt een familie te zijn waar je mee voor de dag kunt komen. In een continue stroom van publicaties worden momenteel de individuele eigenschappen van deze kanalen ontdekt. Ik zal een paar prominente familieleden aan u voorstellen.

TRPC1 is de oprichter van deze superfamilie en is betrokken bij de lichtwaarneming in het oog van de fruitvlieg *Drosophila*. TRPV1 oftewel de vanilloïdreceptor is een calciumkanaal dat geactiveerd kan worden door capsaïcine en door hitte, hetgeen beide aanleiding kan geven tot een pijnlijk gevoel. Capsaïcine is de stof die in rode pepers voorkomt en ook wordt gebruikt in de pepperspray waarvan de politie zich bedient om vermeende tegenstanders tijdelijk uit te schakelen. TRPM8 is een calciumkanaal dat geactiveerd wordt door menthol of lage temperaturen. Het is fascinerend dat we nu op moleculair niveau kunnen verklaren waarom we het eten van pepers met warmte en het proeven van menthol met kou in verband brengen. Het zijn immers dezelfde moleculen die deze informatie naar de cortex van onze hersenen doorgeven. Ten slotte wil ik nog TRPM6 en TRPM7 noemen. Dit zijn magnesiumkanalen die een rol spelen bij erfelijke syndromen waarbij de bloedmagnesiumspiegels te laag zijn<sup>8</sup>. We zijn onlangs samen met de afdelingen antropogenetica en kindergeneeskunde een door de Nierstichting Nederland gesubsidieerd project gestart waarin we onderzoek gaan doen naar deze magnesiumkanalen en -syndromen.

De calciumkanalen TRPV5 en TRPV6, waar het allemaal om begonnen is, behoren dus tot de TRPV-subfamilie. Inmiddels houdt een multidisciplinair team van onderzoekers binnen onze afdeling zich bezig met een breed aantal facetten van deze unieke calciumkanalen. Er zijn nog vele vragen onbeantwoord zoals: wat is de moleculaire structuur van deze kanalen?; hoe functioneren deze kanalen en welke andere eiwitten spelen daarbij een rol?; hoe worden deze kanalen gereguleerd in het lichaam en welke hormonen zijn hierbij betrokken?; bij welke ziektebeelden zijn deze kanalen betrokken?

Het functionele kanaal is opgebouwd uit vier subunits die samen als tetrameer in de plasmamembraan aanwezig zijn. Nu willen we de driedimensionale structuur van het kanaal gaan bestuderen omdat dit gedetailleerde informatie zal geven over de functionele domeinen van het kanaal; dit moet op termijn de ontwikkeling van farmaca als kanaalopeners en -sluiters mogelijk maken. In het verleden hebben we op een soortgelijke wijze de structuur van het waterkanaal, aquaporine, bestudeerd<sup>9</sup>. De eerder opgedane kennis gaan we in een samenwerking met de groep van professor Andreas Engel uit Basel toepassen om de structuur van de epitheliale calciumkanalen zichtbaar te maken.

Voor de bestudering van de functie van deze ionkanalen kan het beste gebruik worden gemaakt van de patch-clamptechniek, waarvoor zoals reeds gememoreerd de

Nobelprijs is toegekend. Wij zijn daarom indertijd met deze eiwitten afgereisd naar de afdeling fysiologie in Leuven waar onder leiding van professor Bernd Nilius baanbrekend patch-clampwerk werd en nog steeds wordt verricht. In de afgelopen jaren hebben we door een intensieve samenwerking van onze beide onderzoeksteams een goed beeld gekregen van de elektrofysiologische eigenschappen van deze bijzondere calciumkanalen. Deze samenwerking werd in 2002 bekroond met de Excellent Young Researchers Prize die toegekend wordt op initiatief van het Network of Euregional Universities (NEU), een samenwerkingsverband van de Katholieke Universiteit Nijmegen, de KU Leuven, de Universiteit Twente, de Universität Dortmund en de Westfälische Wilhelms-Universität Münster.

De patch-clampmetingen worden als volgt uitgevoerd. Cellen waarin TRPV5- of TRPV6-kanalen aanwezig zijn, worden onder de microscoop benaderd door een glazen pipet met een zeer dun uiteinde. Nadat de celmembraan met het glas een hoge weerstandsverbinding heeft gevormd kan de elektrische stroom die gegenereerd wordt door de in- of uitstroom van ionen worden geregistreerd. Deze stromen zijn zeer klein. Op een soortgelijke manier kan ook de activiteit van slechts één TRP-kanaal gemeten worden. De corresponderende registraties lieten zien dat het eiwit in twee toestanden kan voorkomen: een open of gesloten vorm waarbij geen ionen worden doorgelaten. Hetgeen onomstotelijk bewees dat TRPV5 functioneert als een ionkanaal. Als reactie op een hyperpolariserende puls stromen de calciumionen de cel in. Deze calciuminflux is echter van korte duur omdat de kanalen weer snel sluiten. Dit inactivatieproces blijkt afhankelijk te zijn van de intracellulaire calciumconcentratie en beschermt de cel tegen een overvloed aan calcium, die namelijk schadelijk kan zijn voor de betrokken cel. Ten slotte hebben we door een serie mutanten te bestuderen waarin telkens een negatief geladen aminozuur in de porie van het kanaal werd gemuteerd naar het neutrale alanine, het negatief geladen aspartaat op positie 542 kunnen aanwijzen als cruciaal aminozuur voor de calciumselectiviteit van dit ionkanaal<sup>9</sup>. Het is fascinerend om vast te stellen dat de calciumselectiviteit van TRPV5 en TRPV6 door slechts één aminozuur wordt bepaald.

Momenteel zijn we op zoek naar het moleculaire mechanisme dat verantwoordelijk is voor het inactivatieproces. Vermoedelijk wordt de activiteit van deze calciumkanalen gereguleerd door een of meerdere eiwitten die vanuit het cytoplasma van de cel aan het kanaal binden. In de amino- en carboxy-terminus van het epitheliale calcium-

kanaal zijn op basis van de aminozuursequenties al diverse potentiële bindingsplaatsen aan te wijzen. Om de bindingspartners te identificeren hebben we een aantal 'fishing expeditions' ondernomen. In analogie met deze beeldspraak wordt het calciumkanaal als aas aan de hengel gehangen; daarmee wordt gevestigd in een reageerbuis waarin zich een afspiegeling van de cytoplasmatische eiwitten uit de niercel bevinden. De eiwitten die aan het aas - oftewel het TRPV5/6-kanaal - happen, worden vervolgens nader bestudeerd. Inmiddels hebben we met een yeast-two-hybrid-benadering, pull-down-assays, microarray-analyses, tweedimensionale gelelectroforese en andere proteomics-technieken een kleine tien bindingspartners van TRPV5 en TRPV6 ontdekt, waarvan we met een redelijke zekerheid kunnen aannemen dat ze een belangrijke rol bij de regulatie van deze calciumkanalen spelen. Drie opgeviste eiwitten behoren tot de klasse van calciumbindende eiwitten, namelijk calbindine, calmoduline en 80K-H. Dat wil zeggen: deze eiwitten bezitten specifieke bindingsplaatsen voor calciumionen en zouden dus een belangrijke rol kunnen spelen bij de calciumafhankelijke inactivatie van de TRP-kanalen. Enerzijds door als lokale calciumbuffers te functioneren en anderzijds door als calciumsensoren een conformatieverandering te ondergaan bij een hoge calciumconcentratie waardoor de kanalen op hun beurt inactiveren.

Een tweede klasse van eiwitten die we hebben opgevist zijn gids- of routingeiwitten, dat wil zeggen eiwitten die het epitheliale calciumkanaal vanaf het moment van synthese begeleiden naar de juiste plaats in de cel, namelijk de luminale plasmamembraan. Bijvoorbeeld, Rab 11 en het S100A10-annexine II-complex binden aan de carboxyterminus van TRPV5 en TRPV6 en zorgen op deze manier voor de juiste routing naar de plasmamembraan<sup>10</sup>. In een aantal deelprojecten worden deze TRPV-bindende eiwitten momenteel nader onderzocht met biochemische, elektrofysiologische en microscopische technieken.

Verstoringen in de calciumhomeostase worden geassocieerd met ziektebeelden als osteoporose, nierfalen en niersteenvorming. De exacte oorzaak van deze ziekten is vaak niet bekend, maar wel zijn in dit verband van belang de vitamine D- en oestrogenstatus en het calciumgehalte van de voeding. Vitamine D wordt onder invloed van licht gesynthetiseerd en vervolgens wordt hieruit in de nieren de biologisch actieve vorm van vitamine D gemaakt. Hierdoor hebben mensen met slecht functionerende nieren problemen met de calciumhomeostase alsmede mensen die te weinig

worden blootgesteld aan zonlicht. Dit blijkt zelfs in Nederland een terugkerend probleem te zijn waar momenteel bevolkingsonderzoek naar wordt verricht. Oestrogenen dalen bij vrouwen tijdens en na de menopauze en dit kan ook een negatief effect hebben op de calciumhomeostase. In een van de onderzoeksprojecten zijn we daarom het effect van deze factoren op de expressie van de calciumkanalen gaan bestuderen. Als model voor deze ziektebeelden hebben we, via een samenwerking met professor René St-Arnaud uit Montreal, gebruik gemaakt van een muizenstam die geen vitamine D kan aanmaken omdat ze het verantwoordelijke enzym, 25-hydroxyvitamine D<sub>3</sub>-1- $\alpha$ -hydroxylase, missen. Dit uit zich in een ernstige calciumdeficiëntie. Door deze muizen te supplementeren met vitamine D, oestrogenen of een hoog calciumdieet worden de calciumwaarden in het bloed genormaliseerd en tevens zien we dat onder alle drie omstandigheden de TRPV5-expressie in de nier significant verhoogd wordt. Ons onderzoek suggereert dus dat het herstel dat optreedt ten gevolge van deze toevoegingen, mede veroorzaakt wordt door TRPV5. Opvallend is overigens dat vele voedingsproducten die in de supermarkt worden aangeboden extra hoeveelheden calcium bevatten. Neemt u morgen maar eens een kijkje bij de zuivelafdeling van de plaatselijke supermarkt. Deze verhoogde calciuminname lijkt alleen wenselijk bij mensen met een mogelijk vitamine D-tekort omdat een te hoge inname van calcium bij een normale calciumbalans het risico op nierstenen verhoogt. Enige voorzichtigheid lijkt hier dus op zijn plaats.

In het begin van mijn voordracht heb ik reeds gezegd dat diermodellen waarin één gen selectief is uitgeschakeld van onschatbare waarde zijn in dit fysiologisch tijdperk waarin de functie van duizenden eiwitten nog opgehelderd moeten worden. Het ontwikkelen van zo'n diermodel is een tijdrovende zaak en is niet van de een op andere dag geregeld. Dr. Joost Hoenderop van onze afdeling is in 2001 naar Lausanne afgereisd om in het laboratorium van professor Bernard Rossier de eerste stappen uit te voeren voor het genereren van muizen waarin het TRPV5-gen is uitgeschakeld. Volgens zijn de experimenten voortgezet in Nijmegen, waar mede dankzij de deskundige hulp van het centraal dierenlaboratorium in 2003 de eerste TRPV5-knock-outmuizen geboren werden.

Dit nieuwe muizenmodel heeft een zeer interessant fenotype<sup>3</sup>. Uit de analyse van de urinemonsters blijkt dat deze knock-outmuizen grote hoeveelheden calcium via hun urine verliezen, terwijl de uitscheiding van natrium en kalium normaal is. Hiermee

hebben we onomstotelijk de belangrijke functie van het epitheliale calciumkanaal, TRPV5, weten vast te stellen als poortwachter van de actieve calciumresorptie. De calciuresis in de TRPV5-knock-outmuizen gaat gepaard met een sterk verhoogde productie van verzuurde urine. Door een grote hoeveelheid calcium uit te scheiden in een groter volume van aangezuurde urine weet deze muis de vorming van nierstenen te voorkomen. Dit is niet alleen een fascinerende constatering maar kan ons ook inzicht geven in een fysiologisch beschermingsmechanisme dat de vorming van nierstenen tijdens een verhoogde calciumuitscheiding voorkomt.

In de westerse populatie komt een verhoogde calciumexcretie in de urine voor bij twee tot vier procent van de bevolking<sup>3</sup>. Meestal gaat dit niet gepaard met lichamelijke klachten, maar soms kan het leiden tot nierstenen en in extreme gevallen tot verlies van nierfunctie. Het is een heterogeen ziektebeeld en dit verklaart mogelijkerwijs waarom we tot op heden nog geen mutaties in TRPV5 hebben kunnen detecteren in het DNA van deze patiënten. Nu we echter over de TRPV5-knock-outmuizen beschikken, kunnen we het corresponderende fenotype gaan gebruiken als voorbeeld om patiënten te selecteren voor mutatie detectie. Hiertoe hebben we onlangs een samenwerking georganiseerd met de nefroloog professor Orson Moe uit Dallas. Hij is directeur van het Charles and Jane Pak Center for Mineral Metabolism and Clinical Research, dat beschikt over een cohort van meer dan drieduizend patiënten met een erfelijke vorm van idiopatische hypercalciurie. Bij deze patiënten is de oorzaak van het renale calciumverlies nog onbekend. Dit is een unieke gelegenheid om humane mutaties in TRPV5 op te sporen, waarvan we binnenkort gebruik gaan maken.

De calciumhomeostase wordt gereguleerd, zoals reeds gememoreerd, door een subtiel samenspel tussen nieren, darm en botten. Dus naast de nieren zijn we ook in deze TRPV5-knock-outmuizen naar de botten en de darm gaan kijken. Uit onze analyse blijkt dat de darmen het verlies van calcium uit de nieren keurig compenseren door de calciumabsorptie te verhogen. Dit verklaart ook de normale bloedcalciumwaarden in de knock-outmuizen ondanks het renale calciumverlies. In samenwerking met dr. Hans van Leeuwen van het Erasmus Medisch Centrum in Rotterdam zijn we de botten gaan analyseren. Met behulp van microtomografie hebben we kunnen laten zien dat de botdichtheid in de beenderen van de knock-outmuizen significant verminderd is. Dit is, mede gezien de verhoogde vitamine D-spiegels in het bloed, een opzienbarende bevinding. Het is op het ogenblik niet bekend of dit botdefect een

aanpassing is aan het renale calciumverlies of dat het een primair defect in het bot zelf is. Het bot bevat twee celtypen, de botvormende osteoblasten en de botresorberende osteoclasten. Door beide celtypen wordt ons beenderenstelsel voortdurend vernieuwd en in conditie gehouden. Ons onderzoek richt zich momenteel op de bijdrage van de botresorberende osteoclasten, waarover nog zeer weinig op moleculair niveau bekend is. De TRPV5-knock-outmuizen illustreren weer prachtig hoe de calciumhomeostase wordt gereguleerd door de drie orgaansystemen waarbij twee organen het calciumverlies van het derde orgaan lijken te compenseren.

Op dit moment hebben we een degelijke wetenschappelijke kennis vergaard over deze epitheliale calciumkanalen, TRPV5 en TRPV6. Hierdoor kan de komende jaren ons onderzoek het complete spectrum van molecuul tot patiënt gaan bestrijken.

We gaan de driedimensionale structuur van deze kanalen ophelderen. De rol van geassocieerde eiwitten zal worden onderzocht om de regulatie van de kanaalactiviteit op het moleculaire niveau verder te doorgronden. De expressie van de kanalen zal worden onderzocht onder invloed van hormonen, diëten en geneesmiddelen die als bijwerking een verstoring van de calciumhomeostase veroorzaken. De rol van de nieren, darm en botten zal nader worden onderzocht door onder andere gebruik te maken van weefsel-specifieke TRPV5- en TRPV6-knock-outmuizen. Ten slotte zal de bijdrage van deze kanalen aan ziektebeelden die geassocieerd worden met verstoringen in de calciumhomeostase worden bestudeerd.

Samenvattend kan gesteld worden dat het een fantastisch avontuur wordt om de functie van twee genen die coderen voor de epitheliale calciumkanalen de komende jaren in detail te ontrafelen. Het feit dat een team bestaande uit zo'n vijftien wetenschappers zich hiermee dag in dag uit zal bezig houden, illustreert de bovenmatige inspanning die de wetenschap de komende decennia zal moeten leveren om de functie van de andere 29.998 genen uit te pluizen.

Terugkijkend op de afgelopen jaren, die zeer succesvol zijn geweest voor deze onderzoekslijn, zou ik er voor toekomstig onderzoek de volgende drie belangrijke randvoorwaarden uit willen distilleren:

I Een enthousiast, internationaal en multidisciplinair onderzoeksteam is een must voor toponderzoek. Enthousiasme en gedrevenheid zijn essentieel om tot de wetenschappelijke top te kunnen doordringen en om de vele teleur-

stellingen en mislukkingen die gepaard gaan met onderzoek te kunnen verwerken. Een internationaal team: omdat je op deze manier het netwerk kunt vergroten en toegang krijgt tot elkaars onderzoeksdomeinen die normaal gesloten blijven voor nieuwkomers. Een multidisciplinaire groep: omdat dit de manier is om een wetenschappelijke vraagstelling adequate aan te pakken en resultaten te verkrijgen die vernieuwend zijn.

Multidisciplinair onderzoek maakt publiceren in de hoogste internationale literatuur mogelijk. Deze vorm van samenwerken blijkt zeer stimulerend, waarbij er steeds voor moet worden gewaakt dat alle partners een significante inbreng kunnen leveren in het onderzoek en de daaruit voortvloeiende publicaties.

II Een duidelijk geformuleerde visie met betrekking tot het onderzoek op de korte en langere termijn is noodzakelijk. Essentieel is het hierbij om een sterkte/zwakte analyse van de eigen onderzoeksgroep op te stellen en om ook voortdurend keuzes te maken met betrekking tot de voortzetting van de onderzoeksprojecten. Dit klinkt allemaal misschien zeer voorspelbaar, maar is in de wetenschappelijke wereld nog geen gemeengoed. Zorgvuldig geselecteerde managementtrainingen zijn hierbij zeker behulpzaam omdat die de onderzoeker dwingen tijd te maken voor deze beleidszaken die door de drukte van alle dag onderbelicht blijven, maar tevens instrumenten aanreiken om de doelstellingen te formuleren en te bereiken. De Radboud Leergang Integraal Management is hiervoor mijns inziens een perfect voorbeeld.

III Kies voor een brede wetenschappelijke aanpak, bijvoorbeeld van molecuul tot patiënt. Ik realiseer me dat hier een zekere hoeveelheid menskracht voor nodig is, maar met deze benadering kan een brede groep van subsidieverleners geïnteresseerd worden in het onderzoek en is men niet afhankelijk van één subsidiebron. Tevens kan er tussen de afzonderlijke deelprojecten kruisbestuiving optreden, hetgeen een efficiënte uitoefening van het onderzoek bewerkstelligt.

Deze lijst van aanbevelingen is zeker niet compleet en zaken als infrastructuur, financiering, verdeling onderwijs/onderzoeksbelasting, en arbeidsmarkt spelen natuurlijk

ook een doorslaggevende rol. Maar gezien de beschikbare tijd heb ik me beperkt tot de drie kernpunten, die ik de komende jaren bij onze onderzoeksprojecten zou willen toepassen.

Dames en heren, met deze uiteenzetting heb ik aangegeven op welke wijze mijn afdeling in het huidig fysiologisch tijdperk zich zal begeven op het terrein van onderwijs en onderzoek binnen het UMC St Radboud.

### **Dankwoord**

Mijnheer de Rector, Dames en Heren, aan het einde van mijn rede gekomen wil ik graag enkele woorden van dank uitspreken. In de afgelopen twee decennia ben ik opgeleid tot fysioloog, docent en onderzoeker. Velen ben ik dank verschuldigd omdat ze op de een of andere wijze hebben bijgedragen aan mijn vorming. Gezien de resterende tijd kan ik slechts een paar personen met name noemen.

Ik dank het College van Bestuur van de Katholieke Universiteit Nijmegen en de Raad van Bestuur van het UMC St Radboud voor het vertrouwen dat zij in mij gesteld hebben door mij op deze functionele leerstoel fysiologie te benoemen en voor de visie om één nieuwe afdeling fysiologie te vormen die de uitdagingen van het fysiologisch tijdperk kan gaan aanpakken.

Members of the department of physiology,

As usual I would like to address you in a language we all speak. I do realize that some of you did understand very little of my speech. In summary, I have outlined the bright future of our discipline physiology in this postgenomic time frame. Subsequently, I have proudly presented our teaching milestones and scientific adventures. Catalin Topala, Dimitra Gkika, Fabrizio de Matia, Qing Chang and Steve Shaw, I am particularly pleased that you all have selected our department to further pursue your scientific careers in the Netherlands. I will do my utmost best to support you on this challenging path. Over the last months we have all together formulated our teaching and research aims for the coming years. This was established during enthusiastic and supportive discussions with all department members. This has further convinced me that we will be highly successful in reaching our ambitious goals. It is really my pleasure to work with so many talented and dedicated colleagues. I would like to express my sincere thanks to you all.

Hooggeleerde van Os, beste Carel,

Ik kan me nog goed herinneren hoe we indertijd met een handje vol mensen als nieuwe afdeling celfysiologie onze intrek namen in het Trigongebouw aan de Kapittelweg. Nu ruim vijftien jaar later is de sectie celfysiologie uitgegroeid tot een internationaal multidisciplinair team van wetenschappers dat is gehuisvest in het prestigieuze

NCMLS-gebouw. Carel, dit is een resultaat om terecht trots op te zijn. Ik ben je dankbaar voor het altijd in mij uitgesproken vertrouwen en het aanstekend enthousiasme waarmee je je altijd voor de afdeling hebt ingezet. Ik hoop dat we hier met zo'n allen de komende jaren nog vaak van kunnen profiteren.

Hooggeleerde Monnens, beste Leo,  
Met een onvermoeibare inzet en enthousiasme heb jij je altijd sterk gemaakt voor het welzijn van de zieke kinderen. Dit was voor jou onlosmakelijk verbonden met het uitvoeren van wetenschappelijk onderzoek, waarvoor je iedereen telkens wist te interesseren en samen te brengen. Ik heb veelvuldig gebruik gemaakt van je encyclopedische kennis en vele onderzoeksideeën. Ik ben je hier zeer dankbaar voor.

Hooggeleerde Nilius, beste Bernd,  
Sinds 1999 werken wij intensief samen en dit heeft ons zeker geen windeieren gelegd. Ik ben nog steeds onder de indruk van de enorme daadkracht en snelheid waarmee je het gehele traject van onderzoeksidee, uitvoering en verwerking tot toppublicatie telkenmale weer weet te doorlopen. Ik beschouw het als een voorrecht om samen met jou en je collega's onderzoek aan TRP-kanalen te mogen uitvoeren.

Zeergeleerde Deen, Hoenderop, Hoofd, Hopman en Vis, beste Peter, Joost, Louis, Maria en Piet,  
Ik dank jullie zeer voor de steun en het enthousiasme waarmee jullie de nieuwe afdeling mede gestalte geven. Er is nog veel werk te verzetten, maar ik heb er alle vertrouwen in dat het allemaal prima voor de bakker komt.

Hooggeleerde Knoers, Zeergeleerde Willems en Zeergeleerde van den Heuvel, beste Nine, Peter en Bert,  
In de afgelopen jaren hebben we veel gezamenlijke projecten succesvol uitgevoerd. Ik vind het zeer stimulerend om met jullie samen te kunnen werken en hoop dit in lengte van dagen te kunnen voortzetten.

Zeergeleerde van Leeuwen, beste Hans,  
Ik ervaar onze samenwerking als buitengewoon inspirerend. Het blijkt een perfecte match dat wij in Nijmegen naar de zachte weefsels als nier en darm kijken, terwijl jullie in Rotterdam de harde materie van het bot bestuderen. We zullen nog veel van ons laten horen.

Moeder,  
Sinds een aantal maanden geniet ik van een apetrotse moeder, die iedereen die het maar horen wil vertelt dat haar zoon hoogleraar is geworden. Het zou nog mooier zijn geweest als pa daar ook nog van had kunnen genieten. Ik wil jullie allebei hartelijk bedanken voor de onvoorwaardelijke ondersteuning en getoonde interesse door de jaren heen. Ma, telkens stelt u mij na terugkomst van een congres de vraag of ik succes heb gehad. Ik hoop dat u deze vraag nog lang blijft stellen.

Franca, Koen en Steven,  
Ik ben er bijzonder trots op dat jullie hier met zo'n drieën op de eerste rij prijken. Alle drie volgen jullie in de voetsporen van jullie ouders een biomedische opleiding en dat doet me deugd. In ons gezin coachen we elkaar op een prikkelende manier en ik hoor straks wel wat jullie van mijn oratie vonden. Ga zo door kids, ik ben hartstikke blij met jullie.

Lieve Erica,  
Samen hebben we al een lange weg bewandeld. Dit heeft ons vandaag hier gebracht. Ik vind het prachtig dat ik je nu in het openbaar kan bedanken voor je steun, relativering en liefde. Erica, we vervolgen samen onze tocht en wie weet waar we nog allemaal terecht komen.

*Ik heb gezegd.*

## Referenties

- 1 Cannon, W. B. *The wisdom of the body*. W.W. Norton, New York (1939).
- 2 <http://www.nobel.se>.
- 3 Pennisi, E. 'Human genome. Reaching their goal early, sequencing labs celebrate'. *Science* 300, 409 (2003).
- 4 <http://www.kun.nl/fysio>.
- 5 Onderwijs- en Studentenzaken, UMC St Radboud. Studiegidsen 2003-2004.
- 6 Tauch, C. & Rauhvargers, A. *Survey on master degrees and joint degrees in Europe*. European Commission, Directorate General for Education and Culture (2002).
- 7 Friedman, J. M. 'A war on obesity, not the obese'. *Science* 299, 856-8 (2003).
- 8 Voets, T., Nilius, B., Hoefs, S., van der Kemp, A. W., Droogmans, G., Bindels, R. J. & Hoenderop, J. G. 'TRPM6 forms the Mg<sup>2+</sup> influx channel involved in intestinal and renal Mg<sup>2+</sup> absorption'. *J Biol Chem* 279, 19-25 (2004).
- 9 de Groot, B. L., Heymann, J. B., Engel, A., Mitsuoka, K., Fujiyoshi, Y. & Grubmuller, H. 'The fold of human aquaporin 1'. *J Mol Biol* 300, 987-94 (2000).
- 10 Nilius, B., Vennekens, R., Prenen, J., Hoenderop, J. G., Droogmans, G. & Bindels, R. J. 'The single pore residue D542 determines Ca<sup>2+</sup> permeation and Mg<sup>2+</sup> block of the epithelial Ca<sup>2+</sup> channel'. *J Biol Chem* 276, 1020-5 (2001).
- 11 van de Graaf, S. F., Hoenderop, J. G., Gkika, D., Lamers, D., Prenen, J., Rescher, U., Gerke, V., Staub, O., Nilius, B. & Bindels, R. J. 'Functional expression of the epithelial Ca<sup>2+</sup> channels (TRPV5 and TRPV6) requires association of the S100A10-annexin 2 complex'. *Embo J* 22, 1478-1487 (2003).
- 12 Hoenderop, J. G., van Leeuwen, J. P., van der Eerden, B. C., Kersten, F. F., van der Kemp, A. W., Merillat, A. M., Waarsing, J. H., Rossier, B. C., Vallon, V., Hummler, E. & Bindels, R. J. 'Renal Ca<sup>2+</sup> wasting, hyperabsorption, and reduced bone thickness in mice lacking TRPV5'. *J Clin Invest* 112, 1906-14 (2003).
- 13 Scheinman, S. J. 'Nephrolithiasis'. *Semin Nephrol* 19, 381-8 (1999).





