

## Der Teil und das Ganze

Rede uitgesproken door

**Prof. dr. Thomas Hankemeier**

bij de aanvaarding van het ambt van hoogleraar  
op het vakgebied Analytische Biowetenschappen  
aan de Universiteit Leiden  
op 18 november 2005



Mijnheer de Rector Magnificus,  
Zeer gewaardeerde toehoorders,  
Sehr geehrte Damen und Herren,

Vandaag wil ik u inzicht geven in hoeveel, en soms ook hoe weinig, wetenschappers weten over uw gezondheid. Daarmee verbonden is de vraag wat de bijdrage kan zijn van de analytische chemie in het algemeen en van mij in het bijzonder, om die inzichten te vergroten.

Kunt u zich voorstellen wat er op dit moment allemaal gebeurt in uw lichaam? Uw lichaam is opgebouwd uit ca. 100 biljoen cellen. Cellen zijn de structurele en functionele eenheden van alle levende organismen. Een cel is een zeer complex geheel van celcompartimenten en een breed scala aan chemische verbindingen, moleculen genaamd. Denk daarbij bijvoorbeeld aan metabolieten, kleine moleculen zoals glucose en cholesterol, eiwitten, zoals hemoglobine, maar ook aan RNA en DNA, ons erfelijk materiaal dat ca. 25,000 genen omvat. Om u een idee te geven van deze complexiteit: in een cel bevinden zich honderden verschillende metabolieten en duizenden verschillende eiwitten.

Verschillende moleculen hebben verschillende functies en verschillende onderlinge relaties. Moleculen kunnen in elkaar omgezet worden, ze kunnen een boodschap overbrengen; sommigen zijn verantwoordelijk voor de energiehuishouding, anderen vormen de basis voor het bouwen van de wanden van een cel, enzovoort.

Een cel kan in directe verbinding staan met zijn aangrenzende cellen, maar ook met niet-aangrenzende cellen, via boodschappermoleculen. Een cel kan gesynchroniseerd zijn met zijn naburige cellen, en cellen van een orgaan kunnen in contact staan met die van een ander orgaan, b.v. via lichaamsvloeistoffen, zoals het bloed.

U kunt zich voorstellen dat er zich heel veel processen afspelen met als uiteindelijk doel u in balans, in goede gezondheid, te houden. Deze toestand wordt homeostase genoemd: Homeostase is de eigenschap van een energetisch open en organisatorisch gesloten systeem zich stabiel te houden door middel van dynamische feedback en andere regulatie mechanismen. Hierdoor heeft u een soort buffer en veerkracht, ook wel resilience genoemd, om verschillende mogelijke verstoringen op te vangen.

Wat kan uw balans allemaal verstoren?

- Voeding, met duizenden verschillende stoffen
- Mutaties van uw genen
- Virussen en bacteriën
- Uw levensstijl
- Psychologische factoren zoals stress

Kunt u zich voorstellen hoeveel kleine verstoringen elke dag opgevangen moeten worden? En bijna altijd lukt het om dit ongemerkt te laten gebeuren.

Waardoor komt het dat u zo'n buffercapaciteit heeft? Welk organisatieprincipe gaat daar achter schuil?

Dat komt door verregaande afhankelijkheid van moleculen onderling en de hoge mate van netwerkstructuren of connectiviteit. Zo kunt u een cel beschouwen als een netwerk van genen, eiwitten en metabolieten. Ieder endogeen, dus lichaamseigen, molecuul staat in relatie met andere moleculen, die wederom in relatie met andere moleculen staan.

Aan de basis staan eenvoudige (sub)systemen zoals bijvoorbeeld metabole paden, waarin metabolieten in elkaar geconverteerd worden in chemische reacties. Deze reacties zijn met elkaar verbonden, zodat uiteindelijk enkele complexe netwerken ontstaan binnen een cel.

Op vergelijkbare manier zijn cellen binnen organen verbonden, en organen op hun beurt weer met elkaar. De functionele links kunnen metabolieten zijn, b.v. steroïden, of eiwitten, die via de bloedbaan van het ene orgaan naar het andere getransporteerd worden.

Door deze netwerken van cellen en moleculen kunnen op een hoger organisatie-niveau nieuwe eigenschappen ontstaan die de individuele onderdelen ieder voor zich niet hebben. Of, met andere woorden het geheel is meer dan de som der delen, 'Das Ganze ist mehr als die Summe seiner Teile'.

Je kunt het organisatieprincipe vergelijken met het world wide web: verschillende kleinere systemen zijn gekoppeld tot een groter netwerk, en vervolgens weer gekoppeld met netwerken van andere landen, etc. Het resultaat is dat als een server wegvalt, het web in zijn geheel nog steeds stabiel is, en alleen lokaal verstoord is.

Maar, OPEENS gaat het toch mis, U wordt ziek.

OPEENS?

Waarom lukt het U op een gegeven moment niet meer om uzelf in balans, in homeostase te houden?

Precies hier wil ik het vandaag over hebben: wat kan diagnostiek en therapie voor u betekenen? En, welke rol kan de analytische chemie hierin spelen?

Ik wil nu eerst verder in gaan op wat er gebeurt als u ziek wordt. Als u gezond bent, en in homeostase verkeert, zullen de concentraties van vele moleculen in de verschillende cellen van de verschillende organen binnen bepaalde marges blijven.

Als er een verstoring is, bijvoorbeeld door het nuttigen van drie Big Mac's aangevuld met vier Cola's, probeert uw lichaam de balans weer te herstellen.

Dat kan het doen door bepaalde sub-systemen zo aan te passen dat het sub-systeem, dat uit evenwicht dreigt te raken, weer in evenwicht wordt gebracht: de concentraties van bepaalde moleculen worden weer binnen het evenwichtsbereik gebracht.

Dit kan een tijd lang goed gaan, totdat het systeem de balans niet meer binnen een afzienbare tijdsperiode kan herstellen. Die ziekte ontwikkelt zich meestal een tijd, voordat u iets merkt en naar de dokter gaat. Een ziekte ontstaat dus niet opeens, maar in stappen.

Is dit inzicht nieuw? Niet echt nieuw: al 400 jaar voor Christus zei Hippocrates: Ziekte ontstaat niet als een bliksemschicht bij heldere hemel, maar is de optelsom van de aantijgingen tegen de menselijke natuur.

Diagnose en therapie van ziekten: hoe gebeurt dat vandaag de dag?

Meestal zoekt u een dokter op als u klachten hebt. De dokter zal kijken naar de symptomen en die informatie die u aan hem rapporteert.

Vervolgens wordt de diagnose vaak gesteld door het meten van één of meerdere klinische parameters, zogenaamde biomarkers. Idealiter wordt een juiste diagnose gevolgd door een geschikte therapie, als tenminste het juiste medicijn voor handen is.

Deze aanpak kent meerdere problemen: Vaak zijn eenduidige markers niet bekend. En, heel belangrijk, de diagnose wordt vaak pas gesteld als de ziekte al geruime tijd gevorderd is, want u gaat pas naar de dokter als u een symptoom bespeurt.

Een voorbeeld waarbij diagnose en therapie goed aansluiten is de aangeboren ziekte fenylketonurie. De oorzaak van deze ziekte is een gemuteerd gen, en dit kan bij de zogenaamde hielprik, die enkele dagen na de geboorte afgenomen wordt, gedetecteerd worden. Bij een aangepaste voeding wordt de ontwikkeling van het baby niet belemmerd.

Maar, er zijn ook ziekten, waarbij diagnose en therapie minder ver ontwikkeld zijn.

De meest voorkomende ziekten zijn complex en voor veel van deze ziekten is geen goede diagnose mogelijk en/of is geen geschikte therapie beschikbaar. Denk bijvoorbeeld aan diabetes, hart- en vaatziekten en ziekten van het centrale zenuwstelsel. Het ontstaan van deze veelal chronische ziekten is bepaald door vele genen, en door diverse omgevingsfactoren.

De ontwikkeling van symptomen duurt vaak vele jaren, en als de symptomen er zijn, is de ziekte met de huidige kennis niet meer omkeerbaar. Het hoogst haalbare is vaak een vertraging van de ziekte.

Om het belang van een goede diagnostiek voor een effectieve, tijdige behandeling nog eens te verduidelijken kun je een vergelijking maken met een auto die met ingeschaalde automatische snelheidsregeling een berg op en af rijdt. De manier van kijken, de diagnose, bepaalt de informatie die je verkrijgt: kijk je alleen naar de snelheidsmeter, of ook naar de toerenteller?

Je kunt de snelheid met de homeostase van een mens vergelijken: als de auto in orde is zal de snelheid in de tijd niet veranderen. Aan het toerental is echter wel te merken dat het systeem, hier de auto, hard moet werken om de homeostase, de constante snelheid, te behouden. Als de motor een klein mankement heeft, b.v. een klein lek van de ventielklep, zal het toerental nog sterker veranderen.

Dit zou je als een vroege marker kunnen zien van een aankomend probleem. Had je nu alleen naar de snelheid gekeken, dan ben je onvoorbereid op latere, vaak grotere en duurdere problemen met de auto.

Het moge duidelijk zijn dat tijdige en juiste diagnose van cruciaal belang is. Een goede, aansluitende therapie is dat uiteraard ook. Hoe is dat momenteel als we geneesmiddelen hebben? Dan werken die niet bij iedere patiënt; Allen Roses, Vice President Genetics bij GSK, stelde 2 jaar geleden terecht dat meer dan 90 procent van alle geneesmiddelen alleen in 30-50 procent van de patiënten werkt. Voor de goede orde moet u beseffen dat dit niet synoniem is met geneest.

Wat heeft Genomics ons tot nu toe gebracht?

We leven in het tijdperk van Genomics, het grootschalige onderzoek naar erfelijkheid en de genen. Het genoom, het totaal van genen in een organisme, is in kaart gebracht. Desondanks kunnen we ziekten nog niet vroeger diagnosticeren. Mijn onderzoek richt zich onder andere op de redenen daarvoor.

Met Genomics hebben we een aantal inzichten gewonnen:

Er zijn minder genen dan verwacht.

Er is een aantal genmutaties gevonden, die een verband met ziekten tonen; zijn die genmutaties aanwezig, dan is die kans dat u een bepaalde ziekte ontwikkelt, vergroot. Maar of u de ziekte daadwerkelijk krijgt, en wanneer deze zich dan zou openbaren, hangt af van allerhande omgevingsfactoren, zoals b.v. voeding, levensstijl, blootstelling aan virussen, bacteriën, enzovoort. En dit is vaak nog niet goed begrepen.

Op dit moment loopt een aantal grote, wereldwijde projecten, die alle genetische overeenkomsten en verschillen in de mens identificeren en categoriseren. Het idee is dat vaak enkele genmutaties, single nucleotide polymorphisms (SNP) waarbij een enkel nucleotide in het DNA is veranderd, verantwoordelijk zijn voor de vergrote

kans op ziekten, of voor de respons van een individu op medicijnen en omgevingsfactoren.

Maar, nog steeds, in het meest optimale geval, geven deze alleen een voorspelling op een kans, en niet een definitieve voorspelling voor het al dan niet krijgen van een ziekte.

(Er zijn grote epidemiologische studies nodig, om verbanden tussen genmutaties en ziekten te vinden. Het Centre for Medical Systems Biology genereert en beschikt over zeer interessante gegevens van verschillende groepen van patiënten.)

Wat heeft Genomics tot nu toe voor de farmaceutische industrie opgeleverd?

In ieder geval hogere kosten, maar zijn er ook meer geneesmiddelen, of tenminste, kandidaatgeneesmiddelen, leads genoemd, ontwikkeld? Dat is niet duidelijk het geval. Dit heeft meerdere redenen, en een paar daarvan wil ik noemen.

Genomics heeft zeker een groot aantal targets opgeleverd, maar de rol van de genen bij verschillende complexe ziekten is nauwelijks begrepen.

Vaak is er juist niet een behoefte aan nog meer targets en nog meer leads, maar juist aan target, en lead ranking! Een efficiëntere opzet van klinische studies is gewenst, zoals een betere keuze van patiëntengroepen en een juiste keuze van dosering.

Bij complexe ziekten is het de vraag of men met één soort molecuul, gericht op een target een ziekte succesvol kan behandelen. Hier zouden juist combinatietherapieën goede mogelijkheden bieden.

De conclusie is dat alleen kennis van het genoom niet voldoende is voor een goede diagnostiek en behandeling van complexe ziekten. Een gen alleen lijkt niet de oorzaak te zijn; er zijn meerdere genen van belang, en het is met name belangrijk hoe ze in netwerken met elkaar verweven zijn.

Het is nodig om het functioneren van een organisme vanuit het systeemperspectief te onderzoeken. De connectiviteit tussen verschillende moleculen van verschillende niveaus en tussen verschillende delen in het organisme, het systeem, is essentieel. Precies dit is systeembioïologie: de studie van een biologisch systeem als een geïntegreerd systeem van genen, eiwitten en metabolieten, die op cel- en systeemniveau van elkaar afhankelijk zijn.

Hierbij dient vermeld te worden dat niet noodzakelijkerwijs alle moleculen in alle compartimenten, lichaamsvloeistoffen en organen, geanalyseerd hoeven te worden om systeembioïologie te bedrijven.

Dat komt goed uit, want bij de mens is het vaak alleen mogelijk om lichaamsvloeistoffen zoals bloed en urine te analyseren. Weefselmonsters door het nemen van biop-

ten is, uitzonderingen daargelaten, meestal niet ethisch verantwoord. Desondanks kan veel informatie gewonnen worden over de connectiviteit van moleculen en organen; later zal ik hier nog op terug komen.

Het systeemdenken dringt pas langzaam door in de biologie en de medische wetenschappen. Belangrijk is dat biologische systemen alleen bestudeerd en geïnterpreteerd kunnen worden, als er kwantitatieve data over de aanwezigheid van de relevante moleculen zoals net geschetst aanwezig is.

En omdat vaak het doel is de dynamiek in biologische systemen te begrijpen, is het essentieel om monsters te meten, die genomen zijn op verschillende tijdstippen, die goed van tevoren zijn gekozen. U raadt het al, analytische chemie is om deze redenen onmisbaar!

Hoe belangrijk zijn deze onderzoeksvragen volgens onze internationale wetenschappelijke leiders?

Recentelijk is in een speciale editie van Science ter viering van haar 125 jarig bestaan in juli van dit jaar, de top 25 verschenen van 'wat wij niet weten'.

Ik wil een paar hot topics daaruit noemen:

- In welke mate hangt iemands gezondheid van genetische variaties af?
- Hoe verrijzen grote inzichten uit een oceaan van biologische gegevens?
- Tot hoe ver kan het menselijke leven verlengd worden?

Antwoorden hierop vragen om een benadering op systeemniveau.

Er zijn nog meer onderwerpen genoemd, waarvoor dit geldt:

- Hoe kan uit een enkele somatische cel een hele plant ontstaan?
- Kunnen we selectief het immuunsysteem regelen?
- Hoe kan een huidcel een zenuwcel worden?
- Wat is de biologische basis van bewustzijn?

Analytische chemie, in de vorm zoals ik die verder wil ontwikkelen, zal daarbij een heel belangrijke rol spelen.

Bijvoorbeeld werkt promovendus Van Dommelen samen met collega's Slagboom en Westendorp aan het begrijpen waarom sommige mensen zeer oud worden.

Ik wil beginnen met uit te leggen wat analytische chemie eigenlijk is.

Tijdens het analytische proces wordt informatie verkregen over een systeem met als doel een antwoord op een vraag of probleem te kunnen geven.

Om het analytische proces optimaal te kunnen laten verlopen, is kennis over het te onderzoeken systeem of object in relatie tot de vraagstelling essentieel.

Nadat de vraagstelling helder is geformuleerd is voor het verkrijgen van de juiste informatie over een systeem een aantal stappen nodig:



Het kiezen van de juiste opzet van de experimenten. Belangrijke keuzes zijn hierbij het aantal patiënten en controles, de te bemonsteren compartimenten, zoals b.v. bloed, urine, de tijdstippen van monsternamen, mogelijke biologische variaties, de te meten verbindingen, maar ook hoe je de kwaliteit van de verschillende stappen gaat controleren met behulp van interne standaarden.

Het nemen van monsters, zonder de patiënt of het proefdier te verstoren, terwijl het monster representatief voor het te onderzoeken compartiment moet zijn.

De voorbereiding van de monsters, zodat ze in een meetsysteem geanalyseerd kunnen worden.

De analyse van de monsters.

Het extraheren van informatie uit de data (het uitwerken), en het controleren van de kwaliteit van de metingen.

De wiskundige data-analyse en de terugkoppeling naar de vraag: kunnen de resultaten de onderzoeksvraag beantwoorden en kan kennis over het systeem verkregen worden.

Het mag duidelijk zijn dat zonder een heldere onderzoeksvraag geen gerichte analytische chemie mogelijk is. 'Unbiased', of onbevooroordeeld onderzoek, waarbij breed naar biomoleculen gekeken wordt, betekent niet dat er geen onderzoeksvraag of doel is!

Ik wil nu eerst een aantal voorbeelden geven over vragen die ik als analytisch chemicus in farmaceutisch onderzoek kan verwachten:

- In welke concentratie komt een geneesmiddel en zijn metabolieten in bloed of urine voor?
- Kan ik aan de hand van een biomarker zien of iemand ziek is?
- Zijn er biomarkers die het verloop van een ziekte voorspellen?
- Kan ik aan een bloedmonster zien welk geneesmiddel in welke dosering gegeven moet worden?
- Wat is de biochemische oorzaak van een ziekte?
- En natuurlijk de al eerder genoemde vragen uit de top 25 van Science!

De eerste vraag kan met behulp van een klassieke target-analyse beantwoordt worden. Target methode betekent dat de methode gericht is op het meten van een beperkt aantal stoffen, die van tevoren gekozen zijn. Een voorbeeld is de meting van een geneesmiddel en een aantal metabolieten in bloedmonsters.

Een analysestrategie is een scheiding van moleculen en vervolgens detectie. Een scheiding kan bereikt worden door verschillend gedrag van moleculen in een vloeistofstroom door

een verschil in interactie met een stationaire fase, ook vloeistofchromatografie genoemd, of door verschillend gedrag in een elektrisch veld, ook elektroforese genoemd.

Detectie gebeurt vaak met massaspectrometrie, waarbij de individuele moleculen na introductie in de massaspectrometer in de gasfase geïoniseerd worden, en vervolgens op basis van hun massa/ladingsverhouding gescheiden en kwantitatief gedetecteerd worden.

De andere genoemde vraagstellingen vragen om een alternatieve aanpak: er moeten juist zo veel mogelijk moleculen gemeten worden, waarbij niet van te voren bekend is welke moleculen relevant en wel of niet aanwezig zijn. Ik wil me voornamelijk richten op de ontwikkeling van methoden voor het meten van uiteindelijk het gehele metabooloom, om zo systeembioïogie mogelijk te maken. Uiteindelijk is zonder goede data systeembioïogie niet mogelijk!

Er is een aantal uitdagingen bij het opzetten van analysemethoden voor alle metaboliëten:

- Verschillende soorten moleculen moeten gemeten worden, die verschillende eigenschappen kunnen hebben zoals polariteit, zuur/base gedrag en grootte.
- De verschillen in concentratie in hetzelfde monster voor verschillende moleculen kunnen tot 9 decades bedragen.
- De moleculen moeten kwantitatief gemeten worden met een performance, die vergelijkbaar is met de klassieke target-analyse.
- De monsters kunnen heel klein zijn; zo is het uiterst interessant om de verschillen tussen cellen in weefselmonsters te onderzoeken.

Ik ben van mening dat het realistisch is een holistische analysestrategie te ontwikkelen voor uiteindelijk alle metaboliëten.

Het is essentieel dat ieder metaboliëte onder voor hem goede omstandigheden wordt gemeten. Daarom zal niet één enkele methode toereikend zijn om alle metaboliëten te meten, maar is een array van methoden nodig, die wel deels in multidimensionale strategieën geïntegreerd kunnen worden.

Deze multidimensionale strategieën kunnen bestaan uit scheidingen met vloeistofchromatografie, elektrisch-gedreven scheidingen en massaspectrometrie.

Hiernaast moeten de mogelijkheden met gaschromatografie in combinatie met massaspectrometrie niet vergeten worden, promovendus Koek werkt hieraan.

De scheiding en massaspectrometrische detectie dienen goed geïntegreerd te worden: wat de massaspectrometer tegelijkertijd goed kan meten, hoeft niet gescheiden te worden. En omgekeerd, een scheiding mag de metaboliëten niet zodanig verdunnen dat ze uiteindelijk door de massaspectrometer niet meer gemeten kunnen worden.

Het meten van profielen van metaboliëten is niet nieuw. Zo zijn bijvoorbeeld in de 70er jaren methoden met GC en later GC-MS ontwikkeld om erfelijke aandoeningen

in pasgeborenen te meten. Later zijn MS en NMR profielen van lichaamsvloeistoffen gemeten, en nog later GC-MS, LC-MS en CE-MS profielen. TNO en Leiden behoren tot de pioniers op dit gebied.

Maar tot nu toe wordt nog niet het grootste deel van alle metabolieten, zeker indien aanwezig in lage concentraties zoals metabolieten voor communicatie en signalering, in biologische systemen bepaald.

Bovendien, hoe kleiner het monster, b.v. enkele cellen uit een deel van een biopt, hoe moeilijker het wordt betrouwbare kwantitatieve data van metabolieten, aanwezig in lage concentraties, te verkrijgen. Vooral hieraan wil ik werken.

Van veel metabolieten, die met massaspectrometrie gedetecteerd worden, is de identiteit niet bekend. Ik wil algoritmen en methoden ontwikkelen om dit veel efficiënter te kunnen doen, en daardoor zo veel mogelijk metabolieten kunnen identificeren.

Een belangrijk doel is om een metaboliet ook te kunnen meten als hij alleen in een zeer kleine hoeveelheid aanwezig is, bijvoorbeeld slechts 10 000 moleculen, of minder, van dezelfde metaboliet in een monster. Dat lijkt nog steeds veel, maar is veel te weinig voor de huidige massaspectrometers, want die verliezen in de verschillende stappen van het meetproces een groot deel van de moleculen of ionen.

Daarom wil ik aan de koppeling van scheiding met massaspectrometrie werken om het aantal moleculen, nodig voor detectie, te verlagen.

Het ligt voor de hand om de scheiding en ionisatie vanuit een chip te doen: er zijn veel meer mogelijkheden voor scheidingen dan alleen bij gebruik van capillairen, terwijl dode volumes geminiaturiseerd kunnen worden. Misschien wel het belangrijkste is dat dan gebruik gemaakt kan worden van specifieke effecten op micro en nano schaal voor het manipuleren en scheiden van moleculen. Hieraan werkt promovendus Janssen samen met de heren van den Berg en Tas van Mesa+.

Dit moet een fascinerend onderzoeksgebied mogelijk maken: de analyse van monsters op verschillende tijdstippen genomen vanuit levende cellen. De strategie is een monster locatiespecifiek uit een cel te nemen en te meten, vervolgens een verstoring aan te brengen en de reactie op deze verstoring te meten door weer een monster te nemen. Dit kan uitgevoerd worden met geïsoleerde cellen, maar ook met enkele cellen binnen celclusters. Dit maakt het mogelijk om de pathologie niet meer van celpopulaties, maar op het niveau van compartimenten in een specifieke cel te meten! Maar ook andere dynamische biologische processen zoals celdifferentiatie wil ik bestuderen.

Ik wil fundamentele vragen beantwoorden zoals hoe groot de verschillen in concentraties op verschillende locaties binnen een cel kunnen zijn, en over lokale netwerken in een cel. Eerste veelbelovende resultaten zijn al door promovendus Engel behaald.

De grote vraag is hoe we uit alle data, die wij in principe kunnen meten, informatie en uiteindelijk kennis kunnen extraheren.

De eerste stap is om de ruwe data, soms enkele tot 100 MB groot voor één enkele meting, via verschillende stappen en algoritmen bij voorkeur in tabellen van aanwezige componenten, of tenminste karakteristieke pieken, te transformeren. Dit is een essentiële stap.

Gelukkig hebben mijn collega's bij TNO goede programma's hiervoor ontwikkeld, die natuurlijk verder ontwikkeld kunnen worden. Essentieel is dat de analytische data zo goed mogelijk zijn, want aan slechte data valt weinig of niets meer te doen, zelfs niet met de beste algoritmen.

Maar er blijft een aantal uitdagingen bestaan:

- Er worden veel meer variabelen (unieke componenten), dan objecten (de individuele monsters) gemeten.
- Welke componenten zijn relevant?
- Er zijn verschillende soorten lineaire en niet-lineaire variaties, zowel biologisch als analytisch, die niet van te voren inschatbaar zijn.
- Er zijn verschillende netwerken van moleculen op verschillende niveaus, binnen cellen, tussen cellen en tussen organen en niet te vergeten de darmflora. En allemaal kunnen ze via de biologische dynamiek op complexe wijze met elkaar verbonden zijn. Exacte oplossingen om tot voorspellende modellen te komen zullen er daarom niet zijn. Data analyse moet daarom een aantal stappen omvatten.

Een belangrijke vervolgstap is daarom de complexiteit van de data te reduceren zonder relevante informatie te verliezen. Hier bieden multivariate of megavariate data-analyse zoals principiële componenten analyse en daarop gebaseerde varianten goede mogelijkheden. Het principe is het aantal variabelen, b.v. 1000 componenten, te reduceren door componenten, die een hoge correlatie met elkaar hebben, te combineren in één nieuwe variabele.

Deze strategie lijkt op het maken van een pasfoto: daar heeft u het probleem om een driedimensionaal object, uzelf, te reduceren tot een tweedimensionaal beeld met behoud van relevante informatie. Daarom kiest U het juiste perspectief voor het maken van de foto, zodat de specificiteit van uzelf behouden blijft, en dat is veelal de voorkant van het gezicht.

Dus U laat een foto van voren maken en neemt daarbij genoegen met het feit dat soms een kalende plek op het achterhoofd niet in beeld wordt gebracht.

Maar er is meer nodig dan reductie van variabelen om de dynamiek in complexe netwerken te kunnen beschrijven. Wat zou een strategie kunnen zijn om meer inzicht in complexe systemen te verkrijgen?

De data verkregen vanuit de analyse van lichaamsvloeistoffen bevat informatie over veel relevante correlaties en verbindingen binnen en tussen netwerken van organen en cellen, u zou kunnen zeggen op een globaal niveau.

Via deze informatie kan dan verder ingezoomd worden op bepaalde organen of cellen. Via de eerder geschetste analyse van enkele cellen kan bijvoorbeeld nader inzicht in onderliggende mechanismen en verstoorde pathways verkregen worden.

Om goede modellen te ontwikkelen zullen we van het geheel naar relevante delen inzoomen, en vanuit deze weer naar het geheel extrapoleren, 'vom Ganzen zum Teil, vom Teil zum Ganzen'. Verschillen tussen nieuwe experimenten op systeemniveau en voorspellingen zullen dan moeten leiden tot het aanscherpen van de modellen.

Maar waarschijnlijk kunnen we nog veel betere modellen ontwikkelen aan de hand van gemeten data, als we ook de biologische en chemische voorkennis gebruiken. Zulke kennis kan bijvoorbeeld als randvoorwaarde gebruikt worden om bepaalde relaties tussen moleculen te verwerpen, of juist in te zoomen op die effecten, die van de verwachte patronen of thermodynamica afwijken.

Zo zullen we meer kunnen leren over de zelforganisatie en regulatie van biologische systemen, en hoe een systeem reageert op verstoringen. Uiteindelijk willen we de ontsporing van homeostase bij het ontstaan en de progressie van ziekten begrijpen. Gebeurt zo'n ontsporing abrupt of geleidelijk?

Waarschijnlijk zullen er nieuwe statistische methoden ontwikkeld moeten worden om feedbackmechanismen in modellen in te bouwen. Maar over patronen van bioritmen en synchroniciteit moeten we eerst betere data hebben, voordat deze patronen in de modellen goed ingebouwd kunnen worden.

Hieraan werkt promovendus Lindenburg samen met de groep van collega Smilde. En promovendus Kamphorst werkt aan begrijpen van het vroege begin van osteoarthritis.

Hier wil ik twee interessante recente publicaties noemen. De *in-vivo* studie van een vroeg stadium van atherosclerose in de APOE\*3 Leiden transgene muis, die door biostatistiek van de gemeten data laat zien hoe belangrijk connectiviteit en onderlinge afhankelijkheden in een biologisch systeem zijn.

En Kitano heeft recentelijk een model op systeemniveau van het metabole syndroom geconstrueerd. Hij heeft hiervoor bekende biologische kennis gebruikt, maar niet gemeten data.

Het mag duidelijk zijn dat het verzamelen van data, de analyse en de interpretatie qua strategie niet gescheiden mogen zijn. Daarom is de vraag gerechtvaardigd of de term 'analytisch chemicus' voor iemand die zoals net omschreven naar biologische systemen kijkt, de goede term nog is. Analyseren betekent volgens de Van Dale 'ontbinding van

een stof ter bepaling van haar bestanddelen', of al iets toepasselijker 'het systematisch onderzoeken en oplossen van een probleem'. 'Analytical Bioscientist' is zeker een betere benaming. Misschien zou de term 'netwerk of systeem bioanalyticus' beter geschikt zijn.

In onze zoektocht naar de fundamentele mechanismen in een cel kunnen we nog andere problemen tegenkomen. Zullen we in staat zijn enkele moleculen te meten, kunnen wij misschien niet meer onze resultaten met continue modellen verklaren, maar misschien beter met stochastische modellen? En misschien verlopen sommige processen anders, dan we op dit moment nog denken.

Een beschrijving van de gezondheidsstatus van een mens met veranderingen op basis van biochemische profielen in plaats van symptomen heeft een aantal grote voordelen. Moleculen kunnen objectiever waargenomen worden zelfs bij afwezigheid van merkbare symptomen. Bovendien is de meting van dergelijke moleculen geschikt voor high-throughput screening.

Ik wil nu een beeld schetsen van wat er over 5-10 jaar technisch mogelijk is en hoe diagnostiek en therapie veel meer persoonsgericht kan zijn. Van ieder persoon zullen op een dag alle relevante genmutaties in kaart gebracht kunnen worden.

Ieder jaar zal van iedereen een biochemisch profiel van bloed als systeem read-out voor de gezondheidstoestand op dat moment, het zogenaamde fenotype, gemeten worden. Metabolietprofielen zijn hier uitermate geschikt voor, want deze staan bijzonder dicht bij het actuele fenotype.

Terwijl de eerder genoemde SNPs de vatbaarheid voor een ziekte aangeven, kunnen de biomarker-profielen aangeven of er inderdaad ontsporingen optreden of dat er een fase van ontstaan van ziekte dreigt.

Waarschijnlijk is de meest gevoelige methode om een metabolietprofiel na een bepaalde en goed gedefinieerde inspanning, voedingsuitdaging of andere verstoring te meten, om zo veel meer informatie over de veerkracht van een individueel systeem te verkrijgen.

Een arts zal dan naast management van ziekten zich vooral bezig houden met management van gezondheid, het voorkomen van ziekten. Zo kan levensstijl en voeding een gericht middel zijn om vroegtijdige ontsporingen te voorkomen.

Technisch en financieel zal zo'n benadering mogelijk zijn: ik heb een schatting gedaan: aangenomen een meeting duurt 5 minuten, en alle 16 Miljoen Nederlanders worden gescreend, dan zou een systeem read-out per persoon 16 Euro aan materiaal, instrumenten en analistentijd kosten, exclusief logistiek, management, interpretatie, etc.. Zo'n bedrag is een fractie van de ziektekostenverzekering, en voorkomt de veel hogere kosten in een later stadium waar onze gezondheidszorg op dit moment op stuk lijkt te lopen.

De potentie van deze aanpak is enorm, maar er doet zich een conflict voor, dat lijkt op het conflict waar Heisenberg en zijn collega's ook voor stonden. Nieuwe fundamentele inzichten realiseren heel veel mogelijkheden, maar misschien ook misbruikopties creëren, zoals toentertijd de atoombom.

Wie zou voor een nieuwe baan, verzekering of hypotheek en ziekterisico een biochemisch profiel willen laten opnemen, of zelfs voor zijn mogelijke huwelijkspartner?

Laten we kijken naar de kansen. Wanneer een ziekte vroegtijdig wordt vastgesteld, kan met behulp van een systeem read-out, de genmutatie data en eventueel een additionele test de meest geschikte therapie en dosering gekozen worden, en de response van de patiënt op de therapie kan gecontroleerd worden.

Dit kan via het beschreven metabolietenprofiel, maar kan ook via testkits voor bepaalde ziektes op bijvoorbeeld chip-basis. Bij het laatste bestaat er overigens het risico om het systeemzicht tijdens de therapie te verliezen.

Vanuit ethisch oogpunt bekeken is het vanzelfsprekend belangrijk om alleen dan informatie te genereren betreffende ziekte en ziektekansen, als er een optie is om de kwaliteit van leven voor het desbetreffende individu hierdoor significant te verbeteren.

Er is op dit moment een probleem bij de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen: de kosten zijn sterk gestegen, het aantal nieuwe medicijnen dat op de markt komt, neemt af. De geschetste strategieën kunnen bijdragen om dit te veranderen.

Biochemische profielen als systeem read-out zijn heel geschikt als uitgangspunt voor de farmaceutische industrie om geneesmiddelen te ontwerpen, vanuit begrip op systeemniveau en op moleculaire schaal.

Omdat metabolieten gerelateerd aan hun functie in mens en dier direct vergelijkbaar zijn, zijn systeem read-outs op metabolietbasis zeer waardevol voor translatie van kennis vanuit diermodellen naar de mens.

Ziekteprofielen op moleculaire schaal kunnen aangeven wat de ontregelingen in geval van ziekte zijn, en bij vergelijking met geneesmiddel response-profielen kan het meest geschikte geneesmiddel gezocht worden.

Gezien de complexiteit van de mens en de eerder genoemde resultaten over het vroege stadium van atherosclerose in de APOE\*3 Leiden transgene muis, waarin vele veranderingen detecteerbaar zijn, zal een combinatietherapie voor het ingrijpen van een verstoord dynamisch regelnetwerk het meest aantrekkelijk zijn.

En zoals geschetst, zullen zo geneesmiddelen exact op het individu afgestemd kunnen worden. Ook voor het begrip van toxiciteit en neveneffecten kunnen molecuulprofielen een belangrijke rol spelen, zowel voor de voorspelling als voor het fundamentele begrip.

Hoe kan een dergelijke essentiële paradigmaverandering in denken en handelen bij het ontwikkelen van nieuwe geneesmiddelen bereikt worden? Max Planck merkte

eens op ten tijde van de introductie van de quantummechanica, dat “alte Paradigmen sterben mit ihren Anhängern”.

Mijns inziens moeten universiteiten, medische centra en onderzoeksinstituten een grotere en actievere rol spelen bij het vinden van nieuwe wegen voor de ontwikkeling van geneesmiddelen en optimalisatie van therapieën. Zo zouden medische centra nog meer kunnen gaan experimenteren met op de persoon afgestemde interventie therapie, niet alleen bij die ziekten, die voor de grote farmaceutische industrie van belang zijn.

Hier zal het nieuw te vormen topinstituut Pharma naar mijn hoop en verwachting een goede rol in kunnen spelen. Het topinstituut geeft zeker een groot aantal kansen, en ik hoop dat het een visionair en ambitieus instituut van wereldfaam wordt, en niet kansen gemist worden door “gepolder” of politieke overwegingen.

Wat zijn de voorwaarden om deze ambitieuze doelen te bereiken?

Deze doelen kunnen alleen in een team bereikt worden. Hiervoor is een creatieve omgeving nodig, met volop ruimte voor het uitwisselen van gedachten, en waar alleen de beste argumenten en oplossingen tellen, en niet de luidste stem of de hiërarchie. Of, zoals Heisenberg in ‘Der Teil und das Ganze’ zei, ‘Wissenschaft entsteht im Gespräch’. Ik wil mijn best doen om deze sfeer in onze sectie te koesteren, waarin voldoende ruimte is om te denken en wilde ideeën te hebben.

Er is een netwerk van aanvullende expertises nodig, binnen de eigen groep, maar juist ook met andere groepen en personen. Ik verheug me om met een aantal ruimdenkende en leuke mensen te mogen samenwerken, en ik ben blij dat een deel daarvan hier aanwezig is.

Ik ben blij dat een aantal mensen enthousiast is om het Metabolomics onderzoek in Nederland beter op de kaart te zetten.

We hebben enthousiaste en creatieve studenten nodig. Om die als universiteit aan te trekken, dient deze een omgeving van vrijheid en creativiteit te zijn. Studenten moeten gestimuleerd worden om zelfstandig en met eigen verantwoordelijkheid in hun wetenschappelijke ontwikkeling te groeien. Dat lukt alleen, als ze vol enthousiasme en nieuwsgierigheid zijn.

Als mentoren en begeleiders moeten wij ze hierin stimuleren en feedback geven op hun ontwikkelingen en de keuzes, die ze maken. Zo zullen studenten aan het einde van hun studie creatief en kritisch zijn, helemaal klaar voor het aangaan van de grote uitdagingen van deze tijd in multidisciplinair verband. Ik wil me hiervoor inzetten.

Samenwerking met de industrie is belangrijk. Om echt innovatief te kunnen zijn, moet het onderzoek in vrijheid, en niet onder de directe aansturing van de industrie gebeuren. Daarentegen moeten resultaten, inzichten en innovaties wel met de indus-



trie en kennisinstituten gedeeld worden om zodoende te stimuleren, uit te dagen en te triggeren. Ook moeten nieuwe bedrijven snel gestart kunnen worden als spin-offs van het academisch onderzoek.

Want hier zie ik nog steeds de grootste kracht van Nederland en Europa in vergelijking met sterk opkomende landen zoals India en China: WIJ kunnen vanuit onze vrijheid creatief en innovatief denken en werken, en in teamverband grenzen verleggen en grensverleggende innovaties bereiken. Voorwaarde is wel dat we ook op innovaties gericht zijn en expertise moeten ontwikkelen om deze in producten te kunnen vertalen.

Overigens moeten we ons ook realiseren dat snelheid essentieel is bij de beoordeling van projectvoorstellen. Aangezien wij als natuurwetenschappers een cruciale rol spelen bij de totstandkoming en handhaving van het innovatieve klimaat en de kennis-economie in Nederland, hebben we uiteraard voldoende financiële speelruimte nodig.

Ik ben heel positief over de toekomst van analytische chemie, voor het gemak maar weer dit 'oude' begrip. Wij als analytici hebben voldoende uitdagingen, en er komen steeds meer plekken in Nederland waar kostbare en krachtige analytische apparatuur wordt gebruikt, zowel in medische centra als in de industrie. Voor innovatie vanuit systeemkennis is analytische chemie essentieel.

En dit geldt niet alleen voor het farmaceutische en biomedische gebied. Ook voor andere gebieden, zoals de verbetering van microbiële productie, verbetering van voeding en planten, maar ook voor chemische producten en polymeren. Er mag inmiddels bij u geen enkele twijfel meer bestaan dat deze discipline breed in de natuurwetenschappelijke opleidingen verankerd moet zijn.

Ik dank het College van Bestuur, het bestuur van de Faculteit Wiskunde en Natuurwetenschappen en alle anderen die aan de totstandkoming van mijn benoeming hebben bijgedragen voor het vertrouwen dat zij in mij hebben gesteld.

Er zijn uiteraard nog meer personen tot wie ik mijn persoonlijke dank wil uitspreken vanwege hun bijdrage aan mijn persoonlijke ontwikkeling.

Hooggeleerde Brinkman, beste Udo, onder jouw bezielende begeleiding heb ik geleerd wetenschappelijk onderzoek te doen en op te schrijven.

Mijn oud TNO collega's. Met onze samenwerking en de vrijheid die ons gegund werd hebben we veel bereikt. Albert, Age, Renger, Mariët, Leon en Bas, onze multidisciplinaire aanpak van het microbiële metabolomics platform was voorbeeldig. Ik hoop dat het goede innovatieve klimaat binnen TNO blijft, en we onze samenwerking kunnen voortzetten.

Mijn eerste AIOs, ik vind het erg leuk jullie te stimuleren, en door jullie gestimuleerd te worden.

Hooggeleerde Van der Greef, beste Jan, ik geniet iedere keer weer van de inspirerende gedachteswisselingen. Ik vind het boeiend om met je de verschillende kanten van het leven te belichten.

Mijn sectiecollega's, Ubbo, Rob, Bea, Niels, Monique, post-docs, AIOs en studenten. Ik geniet van de vele discussies en de teamgeest. Samen zullen we veel van onze plannen en idealen bereiken. Ubbo, leuk dat je graag in je eigen tijd blijft.

Collega's van het LACDR en de faculteit Wiskunde en Natuurwetenschappen. Ik ben met enthousiasme door jullie ontvangen, ik heb al veel over jullie vakgebieden geleerd, ik zie leuke kansen voor innoverend onderzoek.

Hooggeleerde Mulder, beste Gerard, bedankt voor je warme ontvangst en introductie in de Leidse Universitaire wereld.

Collega's binnen het CMSB. Gert-Jan, je hebt de mogelijkheden gecreëerd voor mij om aan een aantal systeembio-logie-projecten mee te gaan werken. Het CSF forum met Michel, Rune, André, Arn en anderen is daar een goed voorbeeld van.

Mijn vrienden, bedankt voor de vele discussies over de verschillende facetten van het leven. Door jullie begon Nederland te voelen als Heimat.

Mein Opa Alfred. Unsere gemeinsamen chemischen Experimente in der Küche haben meine Neugierde für die Wissenschaft als kleiner Junge geweckt. Leider kann ich meine heutige Arbeit nicht mehr mit Dir besprechen.

Meine Eltern, Ingrid en Martin, Ihr habt mir in Liebe das Vertrauen und die Freiheit gegeben das zu tun was ich wollte, vielen Dank. Leider kann Ingrid diesen Tag nicht mehr mitfeiern.

Petra en Niek. Wetenschap betekent heel veel voor me, maar jullie nog veel meer!

Dames en heren studenten. Ik heb jullie nu een jaar mogen begeleiden bij jullie wetenschappelijke onderzoek. Ik ben blij om te zien hoe enthousiast jullie zijn. Ik wil mijn best ervoor doen om dit nog te vergroten.

Voor allen geldt: Das Ganze ist mehr als die Summe seiner Teile.

Ik heb gezegd.



