

Sleutel noch slot

Rede uitgesproken door

Prof. Dr. Ad P. IJzerman

bij de aanvaarding van het ambt van hoogleraar
op het vakgebied van de farmacochemie
aan de Universiteit Leiden op 12 oktober 2001.

Mijnheer de Rector magnificus, zeer gewaardeerde toehoorders,

Hoogleraar in de farmacochemie, zo stond er op de uitnodiging. Dat vakgebied heeft mystieke wortels – het is een samenstelling van ‘farmakon’ en ‘chemie’, van ‘toverdrankje’ en ‘het zwarte’. Van ‘farmakon’ is sprake als Homerus verhaalt hoe de schone Helena het verdriet van Telemachus en anderen over Odysseus’ afwezigheid verlicht door aan hun wijn een substantie toe te voegen, die alle pijn verdrijft en elke ziekte doet vergeten¹. Eén van de grondleggers van de moderne geneesmiddelenleer, Oswald Schmiedeberg, concludeerde dan ook dat hier sprake moet zijn geweest van opium. Chemie dan, de andere helft van de samenstelling, heeft zijn wortels in de alchemie, en dat woord gaat volgens sommige etymologen weer terug tot het Arabische ‘al kimia’, ‘het zwarte’, refererend aan Egypte, het ‘zwarte land’ waar de wortels van wetenschap en geneeskunde zouden liggen². Deze bedenkelijke naamgeving kleeft de chemie vandaag de dag nog aan. Tegenwoordig ontlokt de scheikunde de lekenkeel ten enenmale geen lofzang. Hoewel het niet mijn ambitie is u aan het eind van deze openbare les te verleiden tot ‘community singing’, wil ik wel mijn best doen mijn vakgebied, dat ik zeer liefheb, in perspectief te plaatsen. Een perspectief dat zicht biedt op nieuwe geneesmiddelen voor ziekten die we nog niet kunnen bestrijden. Een perspectief ook op betere geneesmiddelen voor ziekten waarvoor weliswaar medicijnen bestaan, maar waarvan het gebruik gepaard gaat met vervelende bijwerkingen.

Aan die alchemie wil ik, *en passant*, graag een paar woorden wijden. De traditie wil dat de oorsprong van de scheikunde op zijn minst verdacht is. In zijn verpletterende verhalenbundel “Het periodiek systeem” schrijft Primo Levi, de joodse chemicus die de kampen overleefde, over die herkomst als “de spelonken van de alchemisten, hun hopeloze taal- en begripsverwarring, hun onverholen begeerte naar goud, hun levantijnse kwakzalvers- en goochelaarstrucs”³. Die omschrijving heeft menigeeen, ook wetenschapshistorici, ertoe verleid een scherpe caesuur aan te brengen tussen dit obsoleete gedachtegoed en de moderne natuurwetenschappen. Toch wil ik hier een andere visie op alchemie tegenover zetten die meer aansluit bij recent wetenschappelijk onderzoek. In hun onverdroten speurtocht naar ‘de steen der wijzen’, naar mogelijkheden om eigenschappen toe te voegen aan materie, naar de omzetting van onedele in edele metalen zoals goud, bedachten de alchemisten experimenten, voerden ze uit en rapporteerden erover. Dat is in essentie de manier waarop we vandaag de dag ook wetenschap bedrijven.

Kunnen we door zelf experimenten te doen de retoriek van de alchemie beter begrijpen? Een interessante poging werd onlangs gedaan door Lawrence Principe⁴, werkzaam aan de Johns Hopkins University in Baltimore. In vele geschriften wordt door de alchemisten gerept van de ‘boom van Hermes’, of de ‘boom der wijzen’ die zou ontstaan tijdens hun experimenten (kijkt u hiervoor naar figuur 1A). Principe werkte de vele experimentele protocollen uit deze teksten om tot een ‘recept’ dat hij vervolgens uitprobeerde in het laboratorium. In figuur 1B – de foto is helaas niet ideaal -

ziet u een glimp van ‘de boom’ die hij in de reageerbuis wist te produceren. Misschien moeten we concluderen dat in hun rusteloze streven naar het goud de alchemisten ons allemaal een grote dienst bewezen hebben; juist door het goud *niet* te vinden hebben ze de basis gelegd voor onze manier van experimenteren en observeren.

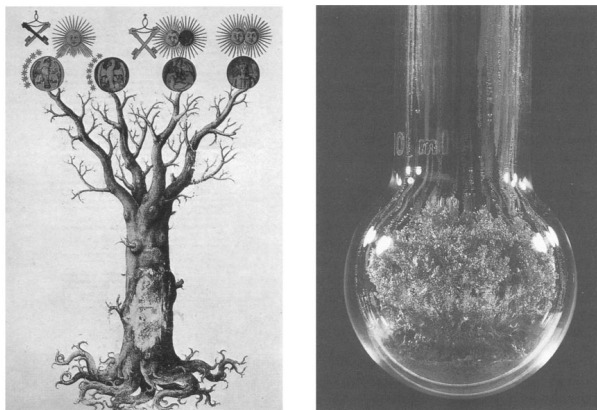


Fig. 1

A

B

Zo gezien is de farmacochemie – en daar gaat het vandaag om - dus een vrucht van Homerische poëzie en Hermetische geschriften.

Ik bespeur nu toch een enkele gefronste wenkbrauw in de zaal. Ontspoord deze nieuw benoemde hoogleraar al op de eerste dag?

Ik wil u daarom snel meenemen op onze speurtocht naar de **hedendaagse** farmacochemie. Wat doen ze daar nu in Leiden, wat hebben ze nu eigenlijk gedaan, en waar willen ze naartoe? Universitaire nota's, profielschetsen, notities en wat al niet, zijn droge en taaie kost, en dat geldt ook voor definities van vakgebieden die nogal eens opduiken in dat soort geschriften. Ik kan u bijvoorbeeld vertellen dat de farmacochemie zich richt op concepten, methoden en processen die het ontwerp en de ontwikkeling van nieuwe, en met name betere, geneesmiddelen mogelijk moeten maken. Ik kan u vertellen dat dit vakgebied bij uitstek multi- en interdisciplinair van karakter is, dat uiteenlopende terreinen als theoretische en 'computational' chemie, organische chemie, moleculaire biologie en farmacologie, toxicologie en biochemie, alsook nieuwe aandachtsvelden zoals bioinformatica en 'genomics' samen de stenen leveren voor het bouwwerk der farmacochemie. Dat is allemaal waar, en toch zegt het u nauwelijks iets. Het zegt mij eigenlijk ook niet veel, het doet me weinig, en vanmiddag sta ik hier met een doel: u iets te laten zien en voelen van mijn grote fascinatie, liefde en enthousiasme voor het vakgebied.

Mag ik u daarom meenemen naar de vierde eeuw, de velden van Ethiopië, waar we Kaldi zijn kudde geiten zien hoeden. Het is al laat en tijd om te gaan slapen, maar het valt Kaldi op dat de geiten nog monter en actief rondlopen, vooral dat deel van de kudde dat die rode bessen in het struikgewas had gegeten. De volgende dag spreekt Kaldi de abt van een naburig klooster hierover aan, die op zijn beurt besluit de zaak nader te onderzoeken. De bessen werden verzameld, met heet water overgoten, en toen begon de eerste klinische studie. Abt en monniken dronken de verkregen drank, en ondervonden de opwekkende werking ervan – niet onbelangrijk in de nachtelijke uren van het gebed.

We hebben het over koffie, we hebben het over coffeïne. Sommigen spreken van caffeine, maar dat is eigenlijk een anglicisme. De notoire koffie- en theedrinkers – ook in thee zit coffeïne – appreciëren de opwekkende effecten van coffeïne, zodanig zelfs dat sommige wetenschappers coffeïne als de meest geconsumeerde ‘soft drug’ beschouwen⁵.

Dat een dergelijke boude bewering niet geheel zonder grond is, moge blijken uit figuur 2. Indiase onderzoekers gingen de invloed van coffeïne na op het dagelijks werk van spinnen, het maken van webben⁶. Figuur 2A laat een normaal web zien, Figuur 2B het web van een spin die onder de invloed van coffeïne verkeert. U bent het vast met me eens: dat laatste web ziet er toch wat creatief-chaotisch uit. En we hebben al zo’n moeite om onze buitenlandse gasten het begrip ‘coffeeshop’ uit te leggen....

Anderen, getuige de beschikbaarheid van coffeïne-vrije koffie, hebben meer last van de bijwerkingen, slapeloosheid, maar ook hartkloppingen, ongewenste effecten op maag en darm, en trillende handen.

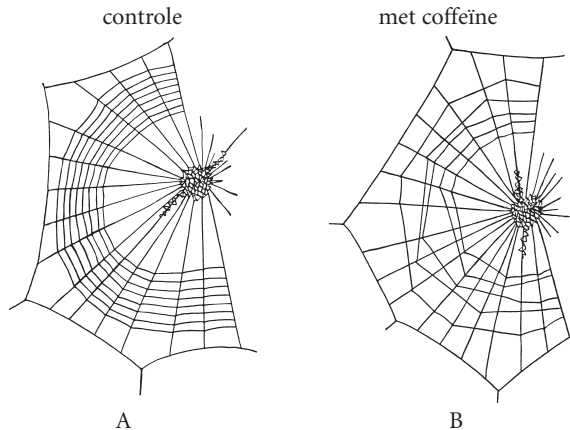


Fig. 2

Nu zitten we bij het hart van de farmacochemie: hoe werkt coffeïne dan? Is het mogelijk de gewenste effecten van de bijwerkingen te scheiden? Kunnen we geen derivaten, zeg maar broertjes en zusjes, van coffeïne maken? Hoe zou je die dan moeten uitpro-

beren? Is die opwekkende en stimulerende werking iets voor mensen die lijden aan vergeetachtigheid? Hoe komt het dan dat er mensen zijn die vijf koppen espresso drinken en nergens last van hebben, terwijl anderen na één ‘koffie verkeerd’ een nacht wakker liggen? Zo kwam onlangs nog een Britse officier voor de militaire rechtbank wegens verduistering van een flink geldbedrag. Zijn advocaat voerde echter aan dat de 25 koppen thee die de militair jaar in, jaar uit, dagelijks consumeerde, bij de man geleid hadden tot mentale verwarring, nervositeit, slapeloosheid en paniekaanvallen, en dat hij derhalve niet toerekeningsvatbaar was⁷.

Nu wil ik niet beweren, dat we in Leiden alles over koffie weten, maar we weten wel heel wat over adenosinereceptoren. “Wat?” zegt U. Ja, adenosinereceptoren. Zo’n beetje de helft van alle geneesmiddelen die in de apotheek verkocht worden, werkt via zgn. receptoren in ons lichaam. Als we bij ons kopje koffie blijven: de koffie belandt in de maag, de coffeïne wordt door maag- en darmwand opgenomen en aan het bloed afgegeven. Vandaar begint coffeïne zijn reis door het lichaam, op zoek naar zijn doel. Receptoren, lichaamseigen eiwitten, zijn dat doel. Nu heeft de mens zo’n 600 verschillende receptoren, dat weten we uit het genoomonderzoek waarover de laatste tijd zoveel te doen is. Vier van die receptoren zijn adenosinereceptoren, alle vier een beetje verschillend van elkaar, en aan tenminste drie van die adenosinereceptoren weet coffeïne zich te binden. Dat betekent overigens ook dat er nog minimaal 596 andere receptoren over zijn. Daarom zien we die adenosinereceptoren in Leiden ook als ‘voorbeeldreceptoren’; door deze vier goed te bestuderen, willen we ook meer te weten komen over alle 600. Als u nu bij deze uiteenzetting in slaap zou vallen, - en ik zie sommigen onder u knikkebollen -, dan ben ik eigenlijk zeer verheugd. Ik constateer dan namelijk dat uw adenosinereceptoren het prima doen; ze zitten vol met adenosine (vandaar die naam). Adenosine is een slaapverwekkende stof die ons lichaam zelf produceert, vooral als het wat warm is, een beetje schemerig, en er een licht gebrek aan zuurstof is. Zoals op dit moment, dus Dat ons lichaam zo’n stof produceert is niet onlogisch als we ons realiseren dat we ongeveer ons halve leven in bed liggen. Dan wordt ook de werking van coffeïne duidelijk, het verdringt adenosine van zijn receptoren, zodat het gapen ophoudt.

Marcel Proust, de grote Franse schrijver aan het begin van de 20^e eeuw, was door asthma langdurig aan zijn bed gekluisterd. Bij lijdens aan deze ziekte kan adenosine een asthmaaanval uitlokken. In die tijd werd coffeïne dan ook als geneesmiddel tegen asthma gebruikt, en Proust schrijft er over op zijn eigen, karakteristieke manier⁸. De zware hartkloppingen die het gebruik ervan met zich meebrengt, herinneren de ik-figuur aan het verdriet dat hij voelde toen het tussen hem en zijn vriendin Gilberte de verkeerde kant opging, en hij veronderstelt dat deze sombere gemoedstoestand door het slikken van het gif, zoals hij coffeïne nu betitelt, zoniet veroorzaakt dan toch op zijn minst op de spits gedreven is.

In Leiden hebben we in de loop der jaren heel wat geknutseld aan adenosine, coffeïne en soortgelijke stoffen. We waren de eersten die ‘computer graphics’ en ‘moleculair

modellering' inzetten voor het ontwerp van stoffen zoals coffeïne⁹. U kunt zich ons enthousiasme voorstellen toen onze computervoorspellingen inderdaad bleken uit te komen. We hebben, zoals dat in ons jargon heet, vele derivaten gemaakt, zodat de koelkasten bij ons op het laboratorium vol staan met honderden nooit eerder gemaakte stoffen. Ik gebruik hier het woord 'geneesmiddelen' met opzet niet, omdat er vaak meer dan tien jaar zit tussen dat allereerste begin van wat mijn Groningse collega's zo sprekend formuleren als 'stofjes maek'n, stofjes test'n", tot de uiteindelijke registratie en marketing van een echt geneesmiddel. Bovendien kan het natuurlijk nooit de bedoeling van een universiteit zijn om een beetje halfslachtig voor farmaceutische industrie te spelen. Maar een groot deel van mijn enthousiasme, en, naar ik merk ook van mijn medewerkers, komt toch voort uit dat speuren naar nieuwe stoffen met gedefinieerde eigenschappen, het 'eureka' gevoel als we concluderen dat "het spul werkt!". Wat bedoel ik met 'werkt'? Dat heeft alles te maken met die receptoren. Gezien de vele effecten van coffeïne, zal het u niet verbazen dat adenosinereceptoren op veel plaatsen in het lichaam voorkomen. Denk aan Proust: luchtwegen en hart; denk aan de abt en de monniken: de hersenen, en daaraan kan ik toevoegen: nieren, vetcellen, bloedvaten en darmweefsel, en dan sla ik nog het een en ander over. Dat biedt mogelijkheden en moeilijkheden. Mogelijkheden voor de therapie van bijvoorbeeld suikerziekte, van zenuwpijnen, van acuut nierfalen, - hier werken grote en minder grote farmaceutische industrieën heel hard aan met diverse producten in verschillende fasen van klinisch onderzoek, op basis ook van onze ideeën over bijvoorbeeld partiële agonisten -. Naast mogelijkheden echter ook moeilijkheden, namelijk om de gewenste werking van eventuele bijwerkingen te scheiden. Ik heb al gezegd dat coffeïne op drie van de vier verschillende adenosinereceptoren werkt, het is dus niet erg selectief. In Leiden zijn we er in de loop der jaren in geslaagd voor elk van de vier receptoren selectieve liganden, om maar weer wat jargon te gebruiken, te maken. Stoffen bijvoorbeeld zoals adenosine, maar dan toch met veel subtielere eigenschappen. In samenwerking met mijn collega en hoogleraar farmacologie, Meindert Danhof, ontwikkelden we adenosine-achtige stoffen die in diersmodellen een gunstige werking bij ouderdomsdiabetes te zien gaven, maar niet meer de vervelende bijwerkingen op hart en vaten, zoals lage bloeddruk, vertoonden¹⁰. Zoals gezegd, we zijn geen farmaceutische industrie, maar de collega's van de industrie weten ons te vinden, hetgeen geresulteerd heeft in een beduidend aantal samenwerkingsverbanden, een aantal oktroyen, waarvan er nu enkele in verdere ontwikkeling zijn. Dat is óók het enerverende van de wetenschap: samenwerking met partners uit andere universiteiten, met collega's uit het bedrijfsleven, en dat alles op mondiaal niveau. De kansen die Europa bood en biedt, hebben we met beide handen aangegrepen. In het kader van de grote Europese onderzoekprogramma's zijn we actief en succesvol geweest. Leiden deed mee aan en was penvoerder voor een aantal grote programma's op het gebied van receptoren. Samen met collega Gert Vriend, nu hoogleraar in Nijmegen, hebben we een database over receptoren op het WorldWideWeb, een bioinformaticaproject toen bijna niemand nog van Internet gehoord had; samen met vele andere groepen in

Europa een project over adenosinereceptoren, hetgeen er o.a. in resulteerde dat we gebruik kunnen maken van gekweekte cellen waaraan zodanig geknutseld is dat ze als leverancier van de adenosinereceptoren van de mens fungeren; en dan nog met weer andere collega's een ambitieus project om een nieuw concept in het denken over receptoren, invers agonisme genaamd, verder uit te werken. Elke keer ook samen met vele wetenschappers uit de industrie die als klankbord wilden dienen voor de ambitieuze plannen en wilde ideeën, zo kenmerkend voor spannende projecten.

Als ik onze activiteiten in de afgelopen jaren wat zou moeten abstraheren, dan kan dat goed aan de hand van figuur 3. De essentie is dat we de werking van geneesmiddelen beter willen leren begrijpen door 'in te zoomen' op de plaats waar de binding aan en de activatie van de receptor plaatsvindt, de 'ligand – receptor interactie'. Hiervoor wordt vaak een vergelijking gemaakt met een sleutel (het ligand) die in een slot (de receptor) past. Dit beeld werd

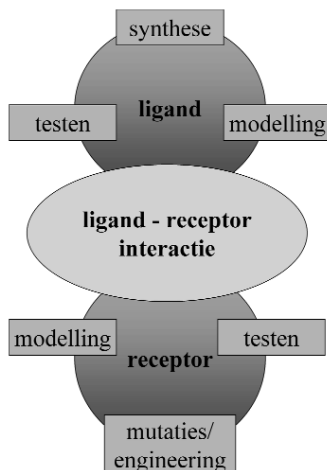


Fig. 3

meer dan honderd jaar geleden door Emil Fischer geïntroduceerd bij zijn beschrijving van een enzym dat hij bestudeerde¹¹. Je kunt geen leerboek opslaan, of deze analogie duikt op; het is een soort dogma geworden. Ik ben hier geen voorstander van. Dit beeld heeft zijn tijd gehad, en staat niet meer voor wat we tegenwoordig weten, vandaar ook de titel van mijn rede: "sleutel noch slot". Ik pleit er zelfs voor niet naar een vervangend beeld te zoeken; immers, zo'n beeld is al snel statisch, terwijl de 'ligand-receptor interactie' in werkelijkheid zeer dynamisch is.

René Magritte, de surrealistisch schilder uit België en in de verste verte geen farmacochemicus, zag dat scherp (kijk maar naar figuur 4). Ja, een sleutel kan in een slot passen, maar op een anders dan gedachte manier. De titel van dit schilderij is 'le sourire du diable' – 'de glimlach van de duivel' -, alsof een akelig wezentje, meekijkend over onze schouders, zich verkneukelt over onze denkfouten.



Fig. 4

Hoe dit ook zij, mijn droom is eigenlijk om die interactie met laten we het maar een 'moleculaire microscoop' noemen, 'live' in beeld te krijgen, zodat we letterlijk kunnen zien wat zo'n klein molecuul als adenosine of coffeïne met zo'n groot molecuul als een adenosinereceptor doet. Op dit moment zijn we met onze Leidse collega's in de biofysica aan het overleggen hoe je zo iets zou moeten aanpakken, heel voor de hand liggend eigenlijk gezien hun ervaringen met 'atomic force microscopy' en andere 'single molecule detection' technieken.

Maar zolang dat nog niet gaat, kijken we op een meer macroscopische manier naar onze moleculaire vrienden. De essentie is dat we tegenwoordig zowel naar het ligand als de receptor kunnen kijken. Ik zeg dat, omdat in vele van de ons omringende landen farmacochemie gezien wordt als een speciaal soort organische chemie, vrijwel uitsluitend gericht op het 'ligand'. In mijn beleving zie je dan op zijn best de helft. Hoe dan ook, computers en slimme rekentechnieken, in figuur 3 'modellering' genoemd, helpen ons in dit denkproces – ik noemde dat al eerder. Dat is belangrijk omdat tot nu toe – en ik betreur dat – de gemiddelde chemicus eerder in twee dan in drie dimensies denkt. Ik heb de structuren van coffeïne en adenosine op de klassiek-chemische wijze weergegeven in figuur 5, en u zult het met me eens zijn: op papier zijn die moleculen zo plat als een dubbeltje. Om moleculen zo te noteren is weliswaar handig – al zullen sommigen onder u bij die gedachte mogelijk terugdenken aan lang

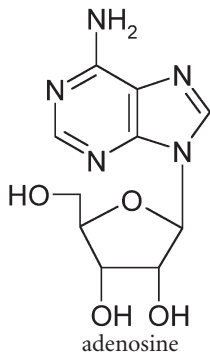
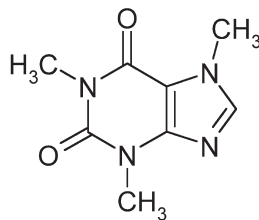


Fig.5



coffeïne

verdrongen en diep weggestopte frustraties van de middelbare-schooltijd -, maar het doet absoluut geen recht aan de driedimensionale werkelijkheid. Dezelfde Magritte van zoeven voelde dat in feite heel scherp aan toen hij zijn beroemde pijp schilderde (linksboven in figuur 6). Waarschijnlijk om de ploetersaars in studiehuizen tegemoet te komen heeft Magritte jaren later ook nog een Engelse versie van zijn meesterwerk



Fig. 6

gemaakt (linksonder), en voor de niet-rokers onder ons heeft hij rechts ook nog een gezonder variant geschilderd.

Met die computers en nieuwe visualisatietechnieken kunnen we die drie dimensies wel goed simuleren, en dat geldt zowel voor kleine als voor grote moleculen, om bij ons voorbeeld te blijven, voor coffeïne en de adenosinereceptor. Nu moet ik voor de receptor een belangrijk voorbehoud maken. De wetenschappers die zich met deze belangrijke aangrijpingspunten voor geneesmiddelen bezighouden, hebben weliswaar serieuze ideeën over hoe zo'n receptoreiwit eruit ziet, maar de echte structuur kennen we nog niet. Dat heeft niet in de laatste plaats met de beschikbaarheid van zulke eiwitten te maken. Ik heb wel eens een rekensommetje gemaakt over de hoeveelheid adenosinereceptoren in het lichaam, en ik kwam erop uit dat er in een hele koe welgeteld 1 mg zit (u kunt ervan opaan dat ik het voor deze speciale gelegenheid nog eens nagerekend heb). Een paar korreltjes zout wegen al meer. Met of zonder MKZ of BSE of welke andere veeziekte: dat is dus geen begaanbare weg. Daarom zetten we ons op dit moment in Leiden enorm in om op een andere manier aan voldoende hoeveelheden te komen. We zouden dan immers proeven kunnen doen die leiden tot een gedetailleerde opheldering van de driedimensionale structuur. U begrijpt dat dat onmisbaar is als je je wilt richten op de vraag waarom geneesmiddelen werken zoals ze werken. Kort en goed: we – en in dit geval doe ik dat samen met mijn collega's Wim de Grip, onlangs aan deze universiteit benoemd tot hoogleraar in de membraaneiwitten, en Dr. Margot Beukers -, we zijn bezig een speciale faciliteit in te richten om deze eiwitten op grote schaal met alle middelen die de biotechnologie ons dezer dagen

biedt, te verkrijgen. Zo gaan straks insectencellen die we uitgerust hebben met een flinke hoeveelheid adenosinereceptoren van de mens, de bioreactor in; daar kweken we ze dan in liters op, en proberen vervolgens de receptoren uit de cellen te isoleren, totdat we voldoende hoeveelheden hebben om onze collega's in de kristallografie en in de NMR-technieken, hier in Leiden Jan Pieter Abrahams en Huub de Groot, lastig te kunnen vallen. Aan zo'n faciliteit hangt natuurlijk een prijskaartje, en ik ben dan ook heel verheugd dat drie partners substantieel willen investeren in het succes van dit membraaneiwwittenlaboratorium. De Leidse universiteit doet royaal mee, dat geldt ook voor Screentec, een jong, innovatief bedrijf, dat zich richt op receptoren, en 'last but not least' noem ik in dit verband Biopartner, een nieuwe organisatie om contacten tussen universiteit en bedrijfsleven te bevorderen. Kortom, u hoort het, we willen niet alleen kleine moleculen maken, maar ook grote, en de biotechnologie helpt ons daarbij.

En net zoals je derivaten kunt maken van coffeïne en adenosine ('synthese' in de bovenste cirkel in figuur 3), kun je ook derivaten maken van adenosine- en andere receptoren. Dat wordt in dezelfde figuur 3, maar nu in de onderste cirkel, omschreven met 'mutaties/engineering'. In de afgelopen jaren hebben we heel wat receptoren een klein beetje aangepast, bijvoorbeeld door hier en daar een aminozuur te veranderen. Zoals gezegd is de receptor een eiwit en bestaat dus uit aminozuren, meestal een paar honderd. Sommige van die aminozuren zijn betrokken bij de herkenning van hormonen, neurotransmitters en geneesmiddelen, en gezien het voorafgaande zal het u niet verbazen dat die aminozuren ons heel erg interesseren. Het is natuurlijk geestdodend werk om die honderden aminozuren één voor één te gaan veranderen, en vervolgens de nieuw gevormde receptoren te testen. Dat is in mijn ogen ook helemaal niet meer nodig. Door onze vergaande betrokkenheid bij de databank voor receptoren die ik al eerder noemde, en ook het vele 'modelling' werk dat we doen en gedaan hebben, is het nu mogelijk een scherpe selectie van het aantal potentieel betrokken aminozuren te maken - een typisch voorbeeld van toegepaste bioinformatica. Een dergelijke benadering heeft ertoe geleid, dat we voor zowel de receptor voor adenosine als de receptor voor adrenaline scherp omliggende ideeën hebben over de bindingsplaats van deze twee stoffen op hun receptoren^{12,13,14}.

In de beide cirkels van figuur 3 staat tenslotte nog het blokje 'testen'. Dat is niet toevallig, want voor het testen hebben we beide partners, groot en klein molecuul, nodig. De afgelopen decennia is er een revolutie opgetreden in de manier van testen. Was er vroeger sprake van vele proefdieren, met langdurige experimenten, vandaag de dag, althans in ons vakgebied, bestaat de mogelijkheid om met fraai geconstrueerde bepalingmethoden duizenden tests te doen zonder dat er een proefdier aan te pas komt, met receptoren van de mens zelf. Wij doen dat ook. Toch bestaat hier het gevaar, dat het uiteindelijke doel, de genezing van een patiënt, zover afstaat van de gebruikte test-systemen, dat de voorspellende waarde van zo'n test afneemt. Zonder meer terugkeren naar het gebruik van proefdieren is uit maatschappelijke, maar ook uit wetenschappelijke overwegingen, geen overtuigende optie. Over proefdieren is natuurlijk

veel meer te zeggen, maar dat doe ik vandaag niet. Hier wil ik het belang van genoomonderzoek voor de geneesmiddelen van vandaag en morgen aan de orde stellen. Het is of wordt binnenkort mogelijk om de invloed van een biologisch actieve stof op het hele genoom van de mens na te gaan: d.w.z. niet alleen vaststellen dat coffeïne ‘iets doet’ met adenosinereceptoren, maar ook dat coffeïne effect heeft op vele andere genen waarvan rol en betekenis opgehelderd kunnen worden. Hiervoor zou misschien zelfs een panel van humane cellijnen gebruikt kunnen worden, als representatief voor de mens. Het is daarna een kleine stap om aan coffeïne verwante stoffen te testen, en te bezien of deze een ander patroon van genactivatie en -beïnvloeding bewerkstelligen. Dit biedt mogelijkheden als criterium om een veelbelovend derivaat te selecteren voor klinische studies. Andersom is het ook mogelijk om bestaande geneesmiddelen nog eens goed te beschouwen. We weten dat ze niet bij alle patiënten even goed werken. Sommigen hebben last van veel bijwerkingen, bij weer anderen lijkt het middel niet werkzaam. We weten ook dat ieders DNA een klein beetje anders is, anders genoeg echter om te veronderstellen en eigenlijk ook al te weten, dat er verschillende varianten van dezelfde receptor in omloop zijn. Voor één van de adenosinereceptoren is dat overigens ook al aangetoond¹⁵. Voor de al genoemde receptor voor adrenaline trouwens ook: sommige mensen (zo'n 5%) hebben een afwijkend aminozuur in die receptor. Bij gezonde mensen is dat niet echt een probleem, maar, o wee, als ze op latere leeftijd aandoeningen aan hart en bloedvaten krijgen. Dan leven ze, als er niets gebeurt, zeker een jaar korter dan anderen die aan dezelfde kwaal lijden maar een normale receptor hebben¹⁶. Nou ja, jammer dan, denkt u misschien, maar zo werkt het niet. Wat moet de politiek beslissen: iedereen een DNA-test? Agressieve therapie met dure medicijnen? Voorrang op de wachtlijst voor harttransplantaties? En dan nog te bedenken dat deze variant voornamelijk bij mensen met een donkere huidskleur voorkomt

Farmacochemici moeten dus rekening gaan houden met het feit dat ‘de’ patiënt, ‘de’ receptor, en ‘het’ geneesmiddel een statistische illusie vormen. Meer dan voorheen zullen ze testsystemen moeten gaan gebruiken die recht doen aan de genoemde verscheidenheid, zullen ze reeksen verbindingen moeten analyseren op hun differentiële activiteit op de individuele receptoren. De Leidse universiteit wil in dit verband dan ook een ‘Center for personalized pharmacotherapy’ tot stand brengen, en wij farmacochemici doen daar graag aan mee.

Tot nu toe heb ik u deelgenoot gemaakt van ons onderzoek in de farmacochemie en mijn liefde ervoor. Onderzoek kun je natuurlijk ook in andere instituten dan een universiteit bedrijven. Wat alleen echt aan een universiteit kan, is de combinatie van wetenschap en onderwijs. Ik ben er hóógleraar en ónderzoeker. Daarom wil ik vanmiddag ook enkele gedachten wijden aan wetenschap, universiteit en onderwijs.

De strakke scheiding tussen kunst en wetenschappen, tussen beoefenaren van weten-

schap en liefhebbers van kunst die met name in de 19^e en 20^e eeuw is ontstaan, heeft de universiteiten en andere kennisinstellingen geen goed gedaan. Het natuurlijke enthousiasme tijdens de Renaissance bij edellieden en burgerij voor nieuwe wetenschappelijke bevindingen lijkt verwaterd of is omgeslagen in skepticisme. Ik geef sinds enkele jaren aan promovendi die dat willen, een cursus 'research management'. Een vraag die altijd aan de orde komt, is de volgende. "Stel, op een verjaarsfeestje stapt oom Piet op je af, en vraagt je: 'Zo jongen, wat doe jij nou zoal voor de kost?'. Wat antwoord je dan?" Zeker 70% van de promovendi geeft me tijdens zo'n cursus te kennen dat ze het liefst onmiddellijk zouden wegduiken. In hun ogen wordt het toch een vergeefse poging om het onmogelijke uit te leggen. Zou het echt zo zijn, dat wij, wetenschappers, weer tolken nodig hebben om uit te leggen wat we willen en kunnen in de Nederlandse maatschappij? Zijn we de autochtone asielzoekers van Nederland geworden? Natuurlijk, we hebben onze coryfeeën die de panels van actualiteitenrubrieken bevolken, we hebben zelfs onze Nobelprijswinnaars, we hebben de wetenschapsquiz (waar overigens niet zelden wetenschappers sneuvelen en journalisten winnen), maar dat is allemaal zo gedecideerd, zo 'het knapste jongentje van de klas', zo klinisch koel haast. Maar hoe vertellen we over de 'vlinders in onze buik' die we voelen als we het hebben over de intrinsieke schoonheid van het getal, de verleiding van de letteren, de glans van het zwarte gat, de dans der moleculen.

En ondertussen dreigt er een leegloop aan de universiteiten: een relatief grote uitstroom in de komende jaren ten gevolge van een samengebalde vergrijzing, en, veel erger, weinig instroom. Geringe studentenaantallen, vooral in de traditionele bèta-wetenschappen, in sommige studierichtingen en aan sommige universiteiten zodanig dat het aantal hoogleraren het aantal eerstejaars overtreft. Uit die instroom zal toch het toekomstig personeel moeten komen, maar het lijkt alsof de universiteiten hun aantrekkingskracht hebben verloren. Uit onderzoek bleek dat menig student, zelfs uit de 'harde' bèta-hoek, opteert voor een functie bij een groot adviesbureau of een bank, en zich veel minder richt op 'het vak zelf'. "Why be a chemist, if you can be his boss" is in dit verband een gevleugelde uitspraak onder studenten.

Toch zijn diezelfde studenten en promovendi naar mijn mening bij uitstek de jonge ambassadeurs die de wetenschap nodig heeft. Veel meer dan de gevestigde hoogleraar, zijn zij de noodzakelijke intermediairen, die in klaslokalen, aan broertjes en zusjes, aan ooms en tantes die zelf ook weer kinderen hebben, vertellen hoe mooi, hoe intrigerend, hoe spannend wetenschap kan zijn. Maar dat vereist wel dat de vertellers verteld en de tieners getoond wordt hoe mooi, hoe intrigerend, hoe spannend wetenschap is. Dat is niet noodzakelijkerwijs hetzelfde als een afstudeerrichting 'bèta-management', dat is niet equivalent aan een studievariant 'communicatie en educatie'. Luister in dit verband naar twee fragmenten uit het gedicht "Academia" van Ilja Leonard Pfeijffer dat hij vorig jaar schreef ter gelegenheid van het vijfentachtigste lustrum van de Leidse Universiteit¹⁷:

.... ken jij de duistere kamers van stof en denken
waar jaren lang met een enkele hermelijnen haar
gefijnschilderd wordt aan een monumentale monografie
die in een geheime taal voorlopig de waarheid zal onthullen
over een belangwekkend onderwerp dat geen mens ooit bevroedde?

.... nee die heilige vertrekken ken ik niet ik ken
TL-verlichte multimediacollegezalen
waar vijftienhonderd studiepunaccountants
in het tempo van hun beurs bindend wordt geadviseerd
hun managersvariant in vier keer veertig weken af te ronden....

Het rijmt niet, maar het geeft wel te denken

Gelukkig zijn er hoopvolle signalen, vele zelfs als je ze wilt zien. Signalen over een wetenschappelijke wereld die bruist, vernieuwing en verandering zoekt en vindt, en die gewaardeerd wordt. De Leidse universiteit en de Haagse hogeschool voor de kunsten pogen de waterscheiding tussen kunst en wetenschap te overbruggen: ze zijn een samenwerkingsverband aangegaan in de vorm van een Faculteit der Kunsten, zodat binnenkort een gepassioneerd musicus kan promoveren, en een gedreven wetenschapper zijn blikveld verruimen. Dit doet me denken aan Alexander Borodin die we nu voornamelijk kennen als 19^e eeuwse Russisch componist. Als hoogleraar in de scheikunde heeft hij echter ook grote betekenis gehad; gezien zijn wetenschappelijk werk zou men hem de eerste moderne farmacochemicus kunnen noemen. Op zijn werkkamer aan de universiteit had hij een piano staan. Zo'n huwelijk tussen kunst en wetenschap werd in die tijd overigens ook maar matig gewaardeerd. Uiteraard klaagden de universitaire bestuurders steen en been, maar ook Borodins muzikale vriend Rimski-Korsakov vond het maar niks: Borodin zou zich helemaal aan de kunst van het componeren moeten wijden. Desalniettemin, het gist weer een beetje in dit gedeelte van de Randstad, ook al is het Leids-Haagse initiatief misschien nog wat ambtelijk en op geduldig papier verwoord.

Een ander maar soortgelijk signaal kwam uit een niet al te lang geleden gehouden onderzoek onder lezers van Elseviers Weekblad. Gevraagd naar de toekomstige inhoud van het blad, zei menig een dat de rubriek 'kennis en cultuur' in omvang zeker verdubbeld moest worden, hetgeen vervolgens ook geschiedde.

En dan, als u mij toestaat, mijn eigen vakgebied. Ikzelf bemerk de gespitste aandacht van mijn studenten als we de moleculaire oorsprong en oorzaak van depressie, migraine, Alzheimer, proberen te ontrafelen, zomaar tijdens één van de colleges in de farmacochemie. Daar heeft toch vrijwel iedereen mee te maken, dat gaat toch over de 'life sciences', dat gaat toch over het leven en de pijn, misschien niet van jezelf, maar dan toch van een vriend of een familielid. Marcel Proust die we al eerder tegenkwa-

men onderscheidt zelfs twee manieren van leren, twee manieren om wijsheid en inzicht te vergaren, één vrijwel zonder pijn door toedoen van een leraar, en een zeer smartelijke waar het leven zelf de leermeester is. Proust is duidelijk een aanhanger van de laatste methode, al was het maar omdat hij grote delen van zijn leven aan het bed gekluisterd was. De pijn maakte hem opmerkzaam, zijn rake en geabstraheerde observaties van de wereld om hem heen vulden zijn magnum opus 'A la recherche du temps perdu'. Zo laat Proust in zijn werk één van zijn personages, de schilder Elstir, zeggen: 'Wijsheid kan ons niet onderwezen worden, we moeten haar zelf ontdekken op een reis die niemand anders voor ons kan ondernemen, een poging die niemand ons kan besparen'¹⁸. Voor iemand zoals ik die vandaag zijn leeropdracht aanvaardt, is dat toch ook een oproep tot bescheidenheid. Vertel, laat zien, doe voor en hoop: niets meer, niets minder, zoals eens de mindere god Pieter Lastman het genie Rembrandt onderwees. Integreer het leren met het leven, laat zien dat het verdriet om een verdwijnende liefde, het geluk van vriendschap, de dreiging van eenzaamheid, de zoektocht naar het onbekende, niet haaks staat op, maar verweven is met dat wat zich binnen de muren van de alma mater afspeelt. In mijn geval: de chemie van het leven, de chemie van ziek en gezond zijn, de chemie tussen vrienden, de scheikunde van het zijn. Scheppend leren: maak nieuwe moleculen, onderzoek ze op hun individuele eigenschappen, zoek naar overeenkomsten en verschillen, abstraheer, en kom met nieuwe concepten, en weer nieuwe moleculen ..., maar ook leren scheppen, dat wil zeggen hard werken, de schop in het zand: gewoon leren wat anderen eerder vonden en bedachten, de observaties, de inzichten, de formules Dezelfde promovendi over wie ik het zoëven had, houd ik ook wel eens voor dat DNA op zaterdag is uitgevonden¹⁹.

Ik had het over de wetenschapper als autochtone asielzoeker. Dat brengt me, geloof het of niet, op nog een hoopvolle ontwikkeling. Toen halverwege de tachtiger jaren de studie Bio-Farmaceutische Wetenschappen vorm begon te krijgen, waren de meeste studenten royaal voorzien van typisch Hollandse achternamen. Tegenwoordig is dat werkelijk anders: ik heb er de lijsten met namen van een paar recente studie jaren nog eens op nageslagen. Het lijkt er dus op dat er meer en meer allochtone studenten komen. Ik juich dat toe; het is de enige echte integratie, die voor een ieder meerwaarde heeft.

Echt bewijzen kan ik het echter niet. Bij navraag bleek het Centraal Bureau voor de Statistiek zich nog niet in de deelname van allochtonen aan het hoger onderwijs verdiept te hebben, terwijl de VSNU – de Vereniging van Samenwerkende Nederlandse Universiteiten; deze naam suggereert dat er ook een Vereniging van niet-samenwerkende Universiteiten zou zijn, maar dit terzijde - dit een heikel onderwerp blijkt te vinden

Eigenlijk ben ik ook hoopvol gestemd over de inzet van het huidige en het toekomstige kabinet ten aanzien van de wetenschap en van publieke kennisinstellingen zoals

universiteiten. De Nederlandse aardgasbaten, zo is in Den Haag besloten, zullen binnenkort ook aangewend worden om Nederland als kenniseconomie te profileren. U weet wel, van de gelden uit een vorige ronde wordt nu de Betuwelijn aangelegd. Dat heeft inmiddels al geleid tot het vaststellen van zeven thema's die, hoewel nog niet alle even zeer uitgewerkt, in sterke mate de inzet van middelen en personeel aan de universiteiten zullen gaan bepalen. Met name het aandachtsgebied "genomics" heeft - de oplettende krantenlezer en TV-kijker zal het niet ontgaan zijn - al veelvuldig de nieuwsrubrieken gehaald, en in juli j.l. kwam het kabinetsstandpunt over dit onderwerp uit. Een kleine 200 miljoen euro (nog los van de al genoemde aardgasbaten) wordt er voor de komende vijf jaar uitgetrokken, en dat is in het Nederlandse geen misselijk bedrag. Ik ga u nu niet vermoeien met hoe en waaraan al dit geld besteed zou moeten worden. Voor nu is het genoeg vast te stellen dat, na een decennium van relatieve stagnatie als het ging om overheidsuitgaven voor het wetenschappelijk onderzoek, er nu een periode lijkt aan te breken met royelere mogelijkheden.

Dames en heren, ik wil tot een afronding komen Ik heb u de farmacochemie beschreven door u een geur van koffie op te laten snuiven; ik heb u door een virtuele microscoop laten kijken om te tonen hoe moleculen elkaar vinden; ik heb u inzage willen geven in onze toekomstplannen door enkele gedachten over de productie van receptoren en over het genoomonderzoek te berde te brengen. Farmacochemie is geworteld in de 'life sciences', of, beter nog, in de 'science of life'. Het gaat in de farmacochemie over moleculaire interacties, en – en dat onderscheidt ons van andere disciplines - hoe je die kunt beïnvloeden.

Tot slot wil ik enkele woorden van dank uitspreken.

Het College van Bestuur dezer Universiteit wil ik danken voor het vertrouwen dat het in mij stelt. Ik vind het een eer aan de Leidse universiteit benoemd te zijn. Ik hoop en streef ernaar op waardige wijze het ambt van hoogleraar te vervullen.

Dan de grootst mogelijke dank aan mijn vele leermeesters: Jaap Wilting, Bert Janssen, Teake Bultsma, mijn promotor Henk Timmerman, Willem Soudijn en Douwe Breimer. Jullie hebben mij gevoed en gevormd in de wetenschap, op verschillende momenten, op verschillende manieren. Ik hoop dat de mix jullie bevalt.

Vervolgens Kees Libbenga, decaan van de Faculteit der Wiskunde en Natuurwetenschappen. Hij was ervan overtuigd dat ik in Leiden moest blijven, en heeft zich zeer ingespannen om dat ook te realiseren.

Mijn goede collega's door de jaren heen, binnen het LACDR en het LIC en daarbuiten: samenwerking ligt me wel, dat hebben sommigen van u geweten. Met name hulde aan, in overigens willekeurige volgorde, Gert Vriend, Rob Leurs, Henk van der Goot, Wiro Menge, Meindert Danhof, Herman van Helden, Bert de Boer, Gerard Mulder, Fred Nagelkerke, Joke Bouwstra, Rob Verpoorte, Jan Reedijk, Huub de Groot, Wim de Grip, Jacques van Boom en de club rondom hem, Joost Kok en Thomas Bäck.

Al die anderen in het buitenland: de vele collega's in Europa, in de Verenigde Staten, en waar ter wereld; vele gemeenschappelijke publicaties later kan ik alleen maar zeggen: Thanks!

Mijn trouwe en enthousiaste medewerkers door de jaren heen. Cliché's zijn vaak waar: zonder jullie inbreng, daadkracht en creativiteit was er voor mij geen beginnen aan geweest. Ik hoop van ganser harte dat mijn feest ook jullie feest is. Die in vaste dienst wil ik toch bij name noemen: Margot Beukers, Hans Brussee, Miriam Dissen en Jacobien Künzel. Reuze bedankt!

Studenten in de Bio-Farmaceutische Wetenschappen: ik heb het eigenlijk al over jullie gehad, slachtoffers van mijn gedachtenspingsels; jullie humor, onze gezamenlijke verwondering, moge dat nog lang zo blijven. Mag ik jullie uitnodigen: kijk om je heen en neem de tijd, geniet van het onbekommerd leven en leren. En als je voor dat laatste mijn hulp wilt invoeren; wel, daarvoor heb ik dit allemaal verteld.

Tot slot, lieve Marijke, op een andere tijd, op een andere plaats, vertel ik je niet wat, maar wie mij bezighoudt – tegen ieder ander hier zeg ik het nu alvast, dat is zij, dat ben jij

Ik heb gezegd.

- 1 Homerus, *Odyssee IV*, 220-233.
- 2 Holmyard EJ, *Alchemy*, Dover Publications, 1990, p. 19
- 3 Primo Levi, *Het periodiek systeem*, Meulenhoff, Amsterdam, 1989, p. 55
- 4 Principe LM, Apparatus and reproducibility in alchemy, In: *Instruments and experimentation in the history of chemistry* (Holmes and Levere, eds), MIT Press, 2000, pp. 55-78.
- 5 Snyder SH, *TINS*, 242-244 (1981)
- 6 Mardikar BR, Srinivasan S, Balwani JH, Effects of centrally acting drugs on the web building activity of a new species of an Indian spider, *Ind. J. Med. Sci.* 23, 550-558 (1969)
- 7 Bericht uit de "Rhein-Neckar-Zeitung" van 12 juni 1997.
- 8 Marcel Proust, *A l'Ombre des jeunes filles en fleurs*, Nouvelle Revue Française, Paris, 1918, Tome II-1, p. 167, waar geschreven staat:
 ...A cause de la violence de mes battements de cœur on me fit diminuer la caféine, ils cessèrent. Alors je me demandai si ce n'était pas un peu à elle qu'était dûe cette angoisse que j'avais éprouvée quand je m'étais à peu près brouillée avec Gilberte, et que j'avais attribuée chaque fois qu'elle se renouvelait à la souffrance de ne plus voir mon amie, ou de risquer de ne la voir qu'en proie à la même mauvaise humeur. Mais si ce médicament avait été à l'origine des souffrances que mon imagination eût alors faussement interprétées (ce qui n'aurait rien d'extraordinaire, les plus cruelles peines morales ayant souvent chez les amants l'habitude physique de la femme avec qui ils vivent), c'était à la façon du philtre qui longtemps après avoir été absorbé continue à lier Tristan à Yseult. Car l'amélioration physique que la diminution de la caféine amena presque immédiatement chez moi n'arrêta pas l'évolution de chagrin que l'absorption du toxique avait peut-être sinon créé, du moins su rendre plus aigu...
- 9 Van Galen PJM, van Vlijmen HWT, IJzerman AP, Soudijn W. A model for the antagonist binding site on the adenosine A₁ receptor based on steric, electrostatic and hydrophobic properties. *J. Med. Chem.* 33, 1708-1713 (1990) and Van Galen PJM, Nissen P, van Wijngaarden I, IJzerman AP, Soudijn W. 1*H*-Imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amines: novel non-xanthine adenosine antagonists. *J. Med. Chem.* 34, 1202-1206 (1991)
- 10 Van Schaick EA, Tukker HE, Roelen HCPF, IJzerman AP, Danhof M. Selectivity of action of 8-alkylamino analogues of N⁶-cyclopentyladenosine *in vivo*: hemodynamic versus anti-lipolytic responses in rats. *Br. J. Pharmacol.* 124, 607-618 (1998)
- 11 Fischer E, Einfluss der Configuration auf die Wirkung der Enzyme. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 27, 2985-2993 (1894)
- 12 Rivkees S, Barbhayya H, IJzerman AP. Identification of the adenine binding site of the human A₁ adenosine receptor. *J. Biol. Chem.* 274, 3617-3621 (1999)
- 13 Beukers MW, den Dulk H, van Tilburg EW, Brouwer J, IJzerman AP. Why are A_{2B} receptors low-affinity adenosine receptors? Mutation of Asn273 to Tyr increases affinity of human A_{2B} receptor for 2-(1-hexynyl)adenosine. *Mol. Pharmacol.* 58,

- 1349-1356 (2000)
- 14 Wieland K, Zuurmond HM, Krasel C, IJzerman AP, Lohse MJ. Involvement of Asn-293 in stereospecific agonist recognition and in activation of the β_2 -adrenergic receptor. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 93, 9276-9281 (1996)
 - 15 Le F, Townsend-Nicholson A, Baker E, Sutherland GR, Schofield PR. Characterization and chromosomal localization of the human A_{2a} adenosine receptor gene. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 223, 461-467 (1996)
 - 16 Wagoner LE, Craft LL, Singh B, Suresh DP, Zengel PW, McGuire N, Abraham WT, Chenier TC, Dorn GW, Liggett SB. Polymorphisms of the beta₂-adrenergic receptor determine exercise capacity in patients with heart failure. *Circ. Res.* 86, 834-840 (2000)
 - 17 I.L. Pfeijffer, 'Academia' in: *Het glimpen van de welkweek*, De Arbeiderspers, Amsterdam, 2001, pp. 42-44
 - 18 Marcel Proust, *A l'Ombre des jeunes filles en fleurs*, Nouvelle Revue Française, Paris, 1918, Tome II-2, p. 149, waar geschreven staat:
...On ne reçoit pas la sagesse, il faut la découvrir soi-même, après un trajet que personne ne peut faire pour nous, ne peut nous épargner, car elle est un point de vue sur les choses....
 - 19 Watson JD, *The double helix*, Penguin Group, London, 1970, p. 135

