

Een warm hart voor de natuur

Citation for published version (APA):

Snoeckx, L. H. E. H. (1998). *Een warm hart voor de natuur*. Technische Universiteit Eindhoven.

Document status and date:

Gepubliceerd: 01/01/1998

Document Version:

Uitgevers PDF, ook bekend als Version of Record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.tue.nl/taverne

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

openaccess@tue.nl

providing details and we will investigate your claim.

EEN WARM
HART VOOR DE
NATUUR

INTREEREDE

Prof.dr. L. Snoeckx



Technische Universiteit Eindhoven

INTREEREDE

Gegeven op 20 februari 1998
aan de
Technische Universiteit Eindhoven

Prof.dr. L. Snoeckx

Mijnheer de Rector Magnificus,
dames en heren,

De benoeming tot bijzonder hoogleraar in de fysiologie aan de faculteit Technische Natuurkunde van deze universiteit heb ik met schroom maar ook met genoegen aanvaard. Schroom omdat op het eerste zicht de wetenschappelijke beoefening van de natuurkunde niet alleen inhoudelijk maar ook disciplinair ver van die van de fysiologie ligt. De wetmatigheden van de natuurkunde - een natuurwetenschap - zijn in krachtige formules neergelegd, éénduidig binnen een bepaalde realiteit en alom aanvaard. Die van de fysiologie - een levenswetenschap - zijn soms nog beschrijvend, afgeleid uit experimentele waarnemingen en vaak voorwerp van interpretatie. In de fysiologie ziet men de mens als een ingenieus construct van moleculen, als het ware bij toeval ontstaan en samengesteld op basis van een unieke nieuwe combinatie van genetisch materiaal, dat in de tijd tot expressie wordt gebracht volgens nog grotendeels onbekende wetmatigheden. Werden bij dit toevalsspel echter de wetten van natuur- en scheikunde niet obligaats gevolgd en moet men aldus geen goede kennis van deze wetten bezitten bij het verkennen van de grenzen van dit recombinatiespel? Op deze wijze beschouwd, kan mijn

ambtsaanvaarding gezien worden als het onderkennen van de wens mij te verdiepen in de kennis van de moeder der wetmatigheden, de natuurkunde.

Wat is fysiologie?

In de geneeskunde bestudeert een fysioloog het normaal functioneren van de levende mens. In de biologie richt de fysioloog zich daarentegen op het begrijpen van het functioneren van alle levende wezens. Eén van de redenen dat er op dit ogenblik zoveel biologen aan de slag zijn in fysiologie-laboratoria aan geneeskunde-faculteiten heeft wellicht met deze brede benadering te maken. De introductie van de biochemie en vooral van de moleculaire biologie tijdens de afgelopen decennia vormde een sterke stimulans van het wetenschappelijk onderzoek van organismen die men in een dergelijk laboratorium niet dadelijk zou verwachten. Wat te denken van de klauwkikker, het fruitvliegje, de degenkrab, het kippenembryo, ja zelfs gisten, allen organismen die als gereedschap dienen van de moderne onderzoeker in een fysiologie-laboratorium. Het zoogdier behoort er nog net bij omdat de muis op dit ogenblik het transgeen proefdier bij uitstek is. Geneeskunde-studenten zijn dan ook vaak verbijsterd over de veelzijdigheid van de fysioloog ten aanzien van zijn onderzoeksmodel

en haken vaak af voor een wetenschappelijke start van hun carrière in deze basiswetenschap. De bioloog daarentegen beschouwt dit soort werkterrein als een unieke mogelijkheid tot kennisvergroting omtrent meerdere levende wezens. Dit creëert een spanningsveld, want aangezien de fysiologie sterk steunt op het wetenschappelijk experiment waarbij - vaak onder in-vitro omstandigheden - relatief eenvoudige organismen en hun weefsels, cellen en zelfs subcellulaire structuren worden bestudeerd, en daarom vooral vakkundige biologen aantrekt, dreigt de mening te ontstaan dat de studie van de menselijke fysiologie oninteressant is geworden. Er bestaat echter nog een ander gevaar. In de fysiologie worden ontelbare hypothesen geformuleerd op basis van waarnemingen, gedaan in in-vitro experimenten, uitgevoerd op celfragmenten onder vrij strikte experimentele voorwaarden. Een collega wetenschapper drukte dit gevaar als volgt kernachtig uit: 'Een slimme ingenieur kan een stofzuiger maken van een autowrak, wat echter niet betekent dat auto's stofzuigers bevatten'. Deze overwegingen tonen aan dat er meerdere factoren zijn die de (h)erkenning van de fysiologie als basisvak in het geneeskundecurriculum onder druk zetten. Ik ben van mening dat wij aan deze druk niet mogen toegeven. Geduld is nodig opdat de resultaten van ingewikkelde experimenten kunnen

gesynthetiseerd en geëxtrapoleerd worden naar het menselijk organisme. Dan pas zal blijken hoe belangrijk de kennis van celorganellen, cellen en organen, geïsoleerd uit buitennissige organismen, is voor het begrip van zowel het normale als abnormale functioneren van het menselijk lichaam.

Regelmechanismen in de fysiologie

In de fysiologie is het 'regelen' een basisbegrip. Eén van de grondleggers van de studie van fysiologische regelmechanismen in het menselijke lichaam was Claude Bernard (1813-1878). Om de hoedanigheid te omschrijven van de vloeistof die zich in de dadelijke omgeving rond de cel bevindt, introduceerde deze fysioloog het begrip 'milieu intérieur' als tegenhanger voor de ons omringende omgeving, het 'milieu extérieur'. Zijn opvallende stelling dat een levend organisme niet echt leeft in het milieu extérieur maar alleen in het milieu intérieur (1) steunde op de waarneming dat cellen alleen kunnen leven, groeien en hun gespecialiseerde functies uitoefenen indien de hoedanigheid van het milieu intérieur zeer constant is. Regelmechanismen beperken de variatie van fysische én chemische parameters in deze omgeving binnen nauwe grenzen. Aldus ontstaat een homeostatisch evenwicht waar-

bij bijvoorbeeld zuurtegraad en zuurstof- en koolzuurspanning, maar ook nog zoveel andere variabelen in het milieu intérieur vrij nauwkeurig worden geregeld. Op geleide van het autonoom zenuwstelsel wordt de activiteit van hart, nieren en longen zodanig gestuurd dat elke afwijking van het normale patroon van het milieu intérieur dadelijk wordt gecompenseerd. Door dit streven naar homeostase bereikt een organisme zoals de mens niet alleen een grote graad van onafhankelijkheid tegenover zijn omringende leefwereld maar ook tegenover sterke veranderingen in het interne cellulaire metabolisme.

Temperatuurregulatie

In het dierenrijk bekleden zoogdieren en vogels een unieke plaats omdat beiden homoiotherm zijn, wat betekent dat hun lichaamskern een vrij constante temperatuur bezit. In al deze dieren, dus ook de mens, wordt de kerntemperatuur constant gehouden middels een ingenieus, uniek en zeer nauwkeurig afgesteld regelmechanisme. Schommelingen van de temperatuur in de lichaamskern zijn uiterst klein, zelfs indien de temperatuur in de omgeving extreem van die van het lichaam verschilt. Bij zeer lage luchtvochtigheid kan de omgevingstemperatuur zelfs variëren tussen 12°C en 60°C zonder verande-

ringen in kerntemperatuur van het menselijke lichaam. Via sensoren worden de hersenen constant geïnformeerd over temperaturen van de lichaamskern en -schil, en van de directe omgeving. Het fysiek welbevinden wordt sterk door deze kerntemperatuur bepaald. Mensen die de eerste maal een sauna bezoeken, ervaren de hoge buitentemperaturen, die nochtans slechts een geringe verhoging van de kerntemperatuur teweegbrengen, na verloop van tijd als onaangenaam. Voor zowel mens als een ander zoogdier leidt een kerntemperatuur die boven 41°C stijgt tot ernstige beschadigingen in de lichaamsweefsels.

Homoiotherm versus poikilotherm

Vanuit evolutief standpunt moet het constant houden van de kerntemperatuur een positief selectie criterium zijn geweest, tot stand gekomen als gevolg van de sterke toename van de graad van onafhankelijkheid bij het animaal gedrag. Deze onafhankelijkheid is bij homoiotherme dieren inderdaad vele malen groter dan bij poikilotherme dieren zoals vissen, reptielen en amfibieën, waarbij de lichaamstemperatuur die van de omgeving volgt. Een extreem voorbeeld hiervan is de boskikker die leeft binnen de Noordpoolcirkel. Deze kikker ligt ongeveer twee

derde van het jaar ingevroren in de bodem. Slechts tijdens de korte zomer kan hij actief deelnemen aan het grote wereld-animalium. Bij homiotherme dieren werd aldus in de loop van de evolutie het milieu intérieur en de homeostatische regelmechanismen verrijkt met een nieuwe constante, nl. die van de temperatuur. Ook het cellulaire metabolisme heeft zich aan dit constant gegeven aangepast. Met name in niet-hibernerende zoogdieren vertonen enzymen, de regulatoren van het metabolisme, slechts bij een bepaalde temperatuur een optimale activiteit (Fig. 1).

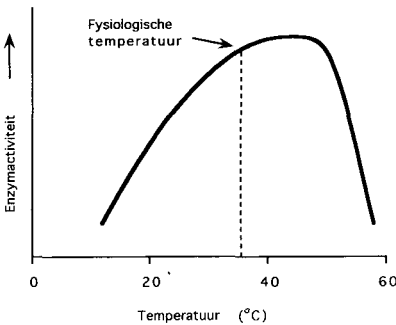


Fig. 1. Warmtegevoeligheid van enzymatisch gecatalyseerde reacties in het menselijke lichaam. Deze gevoeligheid is de voornaamste reden voor de temperatuurgrenzen waarbinnen leven mogelijk is.

De afhankelijkheid van een constante temperatuur gaat zo ver dat bepaalde processen, zoals spermarijping, slechts succesvol kunnen verlopen indien nauwe temperatuurgrenzen worden gerespecteerd. Voor het verwerven van een thermoregulatiemechanisme is echter een prijs betaald. Calorische berekeningen tonen aan dat de standaard metabole snelheid onder rustomstandigheden ruwweg vijf maal groter is in een homiotherm dan in een even groot poikilotherm dier. De mitochondriale membraanoppervlakte in een homiotherm dier is drie tot vier maal groter dan in een poikilotherm dier hetgeen een groter vermogen tot genereren van thermische energie weer spiegelt (13).

Deze energie is nodig voor het op peil houden van de relatief hoge lichaamstemperatuur in het homiotherm dier.

Heat shock eiwitten en hun families

Wat gebeurt er in het lichaam indien de kerntemperatuur in opwaartse richting langdurig en te sterk afwijkt van de normale temperatuur en de regelmechanismen niet meer in staat zijn deze afwijking bij te sturen? Hersenbeschadiging treedt op, evenals eiwittenaturatie in vele lichaamsweefsels. De pols-slag neemt toe en de activiteit van een groot aantal enzymatische

Heat shock eiwitten in eukaryoten, localisatie en expressiepatroon

Familie	Localisatie		Expressie		Functie
	Basaal	Stress	Basaal	Induceerbaar	
Kleine HSP's					
Ubiquitine	Cytosol	Cytosol	Ja	Ja	Eiwitafbraak
HSP10	Cytosol		Ja	Weinig	Eiwitafbraak/Stimul.HSP60
aB-crystalline	Cytosol	Kern	Ja	Ja	Thermotolerantie
				Fosforyleerbaar	Gelgroei
HSP27	Cytosol	Kern	Ja	Ja	
				Fosforyleerbaar	
Hemeoxygenase	Cytosol	Cytosol	Ja	Ja	Heme-eiwit afbraak
HSP47	ER	ER	Ja	(?)	Eiwittranslocatie in ER
HSP60 familie					
HSP60	Mitoch.	Mitoch.(?)	Ja	Weinig	Eiwit assemblage
HSP70 familie					
HSP70	Cytosol	Nucleolus	Nee	Sterk	Eiwitvouwing, -translocatie
HSC70	Cytosol	Nucleolus	Ja	Weinig	Eiwitvouwing, -translocatie
HSP75	Mitoch.	Mitoch.	Ja	Weinig	Eiwitvouwing, -assemblage
GRP78	ER	ER	Ja	Weinig	Eiwittransport door ER
HSP90 familie					
HSP90	Cytosol/Kern	Kern	Ja	Ja	Reg. glucocorticoïd receptor
GRP94	ER	ER	Ja	Nee	(?)
HSP100 familie					
HSP104	Kern	Kern	Ja	Ja	Thermotolerantie
HSP110	Nucleolus	Kern	Ja	Ja	Thermotolerantie

Tabel 1. De vijf families van heat shock eiwitten, geordend volgens molecu-
lair gewicht verwantschap.

HSC: constitutief HSP

GRP: glucose-regulated protein

ER: endoplasmatisch reticulum

Mitoch.: mitochondrion

(?) betekent: nog niet bekend.

processen neemt progressief af. Bij 42°C valt in het menselijke lichaam de synthese van eiwitten nagenoeg volledig stil, behalve deze van een aantal specifieke eiwitten, die in toegenomen mate worden aange-

maakt. Deze nieuwe eiwitten behoren tot dezelfde familie en werden door hun ontdekkers zeer toepasselijk heat shock eiwitten genoemd (12,15). Op dit ogenblik worden een vijftal grote groepen heat shock

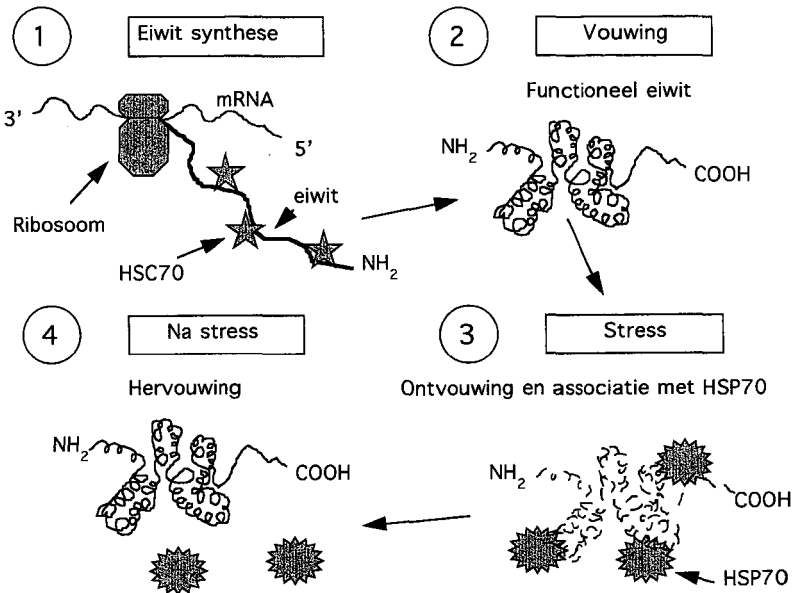


Fig. 2. Heat shock eiwitten spelen een belangrijke rol in het correct vouwen van nieuw gesynthetiseerde eiwitten maar ook in het bewaren en/of herstellen van de functionele conformatie van eiwitten, blootgesteld aan stressoren. HSC70: constitutief aanwezig HSP70 eiwit, HSP70: induceerbaar HSP70 eiwit; mRNA: boodschapper ribonucleïnezuur.

eiwitten onderscheiden (Tabel 1). De Italiaan Ritossa noemde de fysiologische reactie op een net niet dodelijke temperatuursverhoging de heat shock respons, en bestudeerde dit fenomeen eigenaardig

genoeg in een poikilotherm dier, namelijk in cellen van de speekselklier van het fruitvliegje, *Drosophila*. De heat shock respons beperkt zich dus niet tot de mens en andere homoiotherme dieren, maar is

universeel en treedt zowel op bij bacterieën, planten als dieren. Het temperatuurgebied waarin deze heat shock eiwitten tot expressie worden gebracht, is tamelijk klein. Het bevindt zich op de overgang tussen de normale cellulaire temperatuur en de lethaal hoge temperaturen, en kan verschillen van organisme tot organisme. Een eiwit dat veel aandacht heeft getrokken, is het HSP70, een heat shock eiwit met een moleculaire massa van 70 kilodalton. De belangstelling is groot omdat het één van de sterkst induceerbare eiwitten is en omdat het eiwit een zeer specifieke fysiologische rol heeft in de cel. Om deze rol te begrijpen, moeten wij vooreerst de effecten van toegenomen temperatuur op de structuur van andere intracellulaire eiwitten onder ogen nemen (Fig. 2).

Alle eiwitten zijn gevouwen in een welbepaalde vorm wat hun toestaat op een optimale wijze met elkaar te reageren. Bij te hoge temperaturen in het menselijke lichaam, zoals 42°C, ontvouwen deze eiwitten zich en verliezen daardoor ten dele of geheel hun biochemische activiteit waardoor levensnoodzakelijke processen, zoals bijvoorbeeld de aanmaak van energierijke fosforzuurverbindingen, stilvallen. Heat shock eiwitten zoals het HSP70 stabiliseren dit proces omdat zij zich dadelijk hechten aan deze ontvouwende eiwitten. Aldus beletten zij verdere ontvouwing en afbraak

van het eiwit en bevorderen zij bij terugkeer naar normale temperaturen het herstel van structuur en functie van het eiwit (7). De snelle aanmaak van heat shock eiwitten wordt mogelijk gemaakt via activering van welbepaalde andere eiwitten, de zogenaamde heat shock

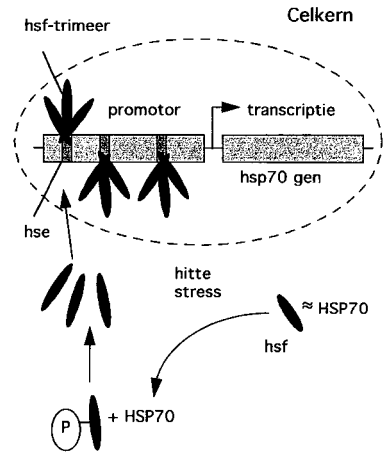


Fig. 3. Wijze van activatie van HSP70 transcriptie als gevolg van fosforylering van de heat shock factor (hsf). P: fosforylering; hse: heat shock element; hsf trimeer: associatie van 3 hsf moleculen.

factoren (Fig. 3).

Geactiveerde heat shock factoren hechten zich in de celkern, vaak in een combinatie van meerdere moleculen, op zeer specifieke plaatsen binnen de promotor-gebieden van de heat shock genen. Als gevolg

wordt de transcriptie van deze genen sterk gestimuleerd en nieuwe eiwitten snel aangemaakt. Zodra echter de hitte vermindert, neemt de eiwitsynthese af, en is de hoeveelheid heat shock eiwitten na een week weer tot het minimum herleid.

HSP's en cardiale ischemie

Waartoe dient nu deze aanmaak van nieuwe eiwitten? Het antwoord hierop kwam via een toevallige waarneming in fruitvliegjes. Men stelde namelijk vast dat deze dier-tjes gemakkelijk een normaal dode-lijk hoge temperatuur overleefden indien de aanmaak van heat shock eiwitten in hun lichaamscellen werd gestimuleerd door een hitte voorbe-handeling. Zij waren - voor slechts een aantal dagen weliswaar - thermotolerant geworden. Dit ther-motolerantiefenomeen is algemeen verspreid in het dieren- en planten-rijk en aanwezig in alle tot nu toe onderzochte levende organismen, inclusief de mens. Dit suggereert dat heat shock eiwitten essentiële eiwitten zijn en verantwoordelijk voor de bescherming tegen té hoge lichaamstemperaturen.

In 1987 werd in Canada een uniek experiment uitgevoerd waarbij de heat shock respons in verband werd gebracht met het onderzoek naar ziekten van hart en bloedvaten (5). Een tijdelijke afsluiting van een

hartkransslagader in een thermoto-lerant proefdier - een nabootsing van een infarct - leidde namelijk tot een beduidend lagere schade aan de hartspier dan in een niet-ther-motolerant dier. Dit experiment was uniek omdat het voor de eerste maal in de geschiedenis aantoonde dat een hittebehandeling ook kan leiden tot toegenomen tolerantie voor een andere stress, in dit geval zuurstofgebrek ofwel ischemie in het hart. Later werd aangetoond dat de kruiselingse tolerantie nog verder gaat. Thermotolerante dieren zijn ook beter bestand tegen toxi-sche stoffen en geprogrammeerde celdood ofwel apoptose. Recent is vastgesteld dat heat shock eiwitten ook de wand van bloedvaten beschermen tegen beschadiging, en dus mogelijk een rol spelen in de bescherming tegen pathologische processen zoals atherosclerose.

Hitte is niet de enige mediator van de heat shock respons. Onze onderzoeksgroep heeft in 1990 in samenwerking met de INSERM laboratoria in Parijs geconstateerd dat de expressie van heat shock eiwitten in het hart toeneemt als gevolg van hoge bloeddruk in de grote circulatie. In geen geval betrof de stimulans voor de aanmaak van deze heat shock eiwitten hier een toename in temperatuur. Wij vermoeden dat het fenomeen een gevolg was van het sterk rekken van hartspiercellen als gevolg van de toegenomen nabelasting. Dit

werd later bevestigd in experimenten in geïsoleerde hartspiercellen, die werden blootgesteld aan een toegenomen rek. Door onderzoek tijdens de laatste tien jaren is het nu duidelijk geworden dat de uitlokkende prikkel voor de expressie van heat shock eiwitten vrij specifiek kan zijn. Naast de eerder vermelde toegenomen temperatuur en celrek kunnen onder andere toxines en zware metalen, ja zelfs alcohol expressie van heat shock eiwitten tot gevolg hebben (16):

HSP's en cardiale hypertrofie

Het mag duidelijk zijn dat het onderzoek van heat shock eiwitten een volledig nieuw en vruchtbaar werkterrein heeft geopend voor wetenschappers die zich interesseren voor de problematiek van bescherming tegen hartbeschadiging. Is het bijvoorbeeld mogelijk de potentie van heat shock eiwitten aan te wenden om de hartspier te beschermen in patiënten met instabiele angina pectoris of tijdens een open-hart operatie waarbij het noodzakelijk is de hartcontractie gedurende enige tijd te stoppen? Het antwoord op deze vragen kan nog niet worden gegeven, want onderzoek naar de effecten van heat shock eiwitten bij de mens, en in het bijzonder in het ziek hart, staat nog in de kinderschoenen. Vooraleer de volle reikwijdte van de beschermende potentie van heat

shock eiwitten bij de mens kan worden begrepen, dient nog zeer gericht onderzoekswerk te gebeuren. Wat weten wij dan nog niet? Vooreerst is het beschermende effect op het hart in thermotolerante organismen nagenoeg uitsluitend onderzocht in gezonde jonge proefdieren waarin de hartspier nog de maximale capaciteit bezit om de genetische machinerie te activeren. Wij kunnen op dit ogenblik niet inschatten wat deze capaciteit nog is in het ziek hart van oudere patiënten. Vaak is bij dergelijke patiënten het hart pathologisch vergroot, wat impliceert dat de gevoeligheid voor ischemische beschadiging nog groter is dan in het gezond hart. Twintig jaren geleden vormden patiënten met een pathologische hartvergroting nog een groep met hoog risico voor intra-operatief overlijden bij openhart chirurgie. Tijdens de kunstmatige hartstilstand treedt namelijk zeer snel een hartspier contractuur op, destijds door Denton Cooley beschreven als het 'stone heart' fenomeen (4). Het herstel van de pompfunctie tijdens de postoperatieve fase in een dergelijk hart was, indien al aanwezig, uiterst beperkt. Door de ontwikkeling van nieuwe cardioplegische technieken kan dit probleem nu beter worden opgevangen. Door de sterke vooruitgang echter van de succesvolle behandeling van het acute myocardinfarct, wordt het aantal oudere patiënten met cardiomyopathische

hartvergroting steeds groter en blijft de vraag voor een optimale bescherming tegen ischemische beschadiging tijdens chirurgische ingrepen actueel.

Onze onderzoeksgroep heeft in het raam van het onderzoeksthema Hart- en Vaatziekten van het CARIM Instituut van de Universiteit van Maastricht een onderzoek uitgevoerd in harten van zowel jonge als oude proefdieren, die bovendien een langdurige pathologische hartvergroting hadden. In deze dieren kan men - zoals bij de mens - vaststellen dat het functieherstel van het hart na een periode van zuurstofgebrek beduidend slechter is dan in het overigens vergelijkbaar normaal hart. Naast een slechter mechanisch herstel treden er meer ritmestoornissen op en gaan er meer intracellulaire enzymen verloren. Kan men het herstel van dit type hart verbeteren indien men het dier vooraf thermotolerant maakt door een kortstondige hittebehandeling? In pathologisch vergrote, thermotolerante harten van jonge dieren bleek dit inderdaad het geval te zijn. Het functioneel herstel was minstens zo goed, zo niet beter dan in normale harten, en vele malen beter dan in niet-behandelde harten (Fig. 4). Ook de expressie van het HSP70 eiwit bleek toegenomen te zijn in zowel het vergroot als normaal hart (Fig. 5). In oude dieren met een langdurige, pathologische hartvergroting is het slecht functieherstel na een periode van zuur-

stofgebrek nog duidelijker aantoonbaar dan in jonge harten. Alhoewel in deze harten minder heat shock eiwitten tot expressie werden gebracht dan in jonge harten trad er toch bescherming op, uitgedrukt door een significant toegenomen herstel van de pompfunctie van het hart.

Een extrapolatie van deze gegevens naar de situatie in de mens is op dit ogenblik voorbarig. Niettemin zijn de resultaten zeker hoopvol en wettigen verder onderzoek naar de therapeutische toepassing van heat shock eiwitten in de behandeling van chronisch zuurstofgebrek in het menselijk hart.

Inductieroutes voor HSP's

De wegen langs welke de afschrijving van de genen wordt geactiveerd, en die leidt tot de synthese van heat shock eiwitten, zijn slechts ten dele bekend, met name de activering van de heat shock factoren en de hechting van deze gecompliceerde factoren op bepaalde plaatsen in het promotorgebied van de heat shock genen. De wijze van de transductie of transmissie van het stimulerende signaal van de buitenkant naar de binnenzijde van de cel is echter nauwelijks bekend. Omdat de activering van heat shock factoren gebeurt via een fosforyleringsproces, komt hiervoor een aantal kandidaten in aanmerking, zoals het enzym proteïne

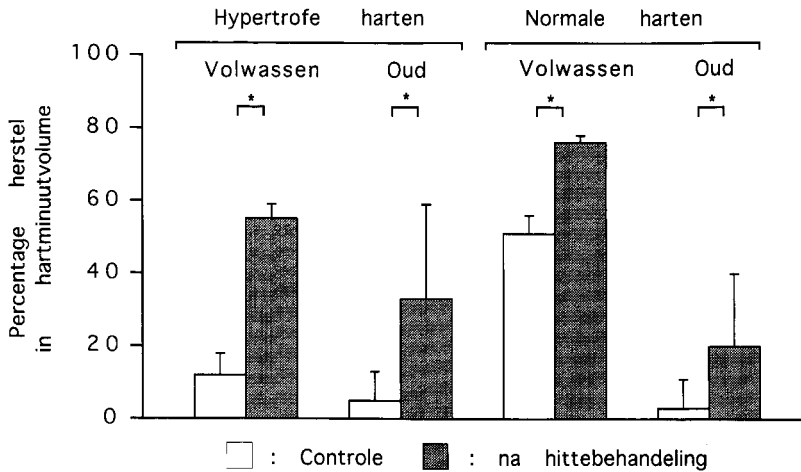


Fig. 4. Procentueel postischemisch herstel van het hartminuutvolume in verschillende type harten, bestudeerd onder in-vitro omstandigheden. De gegevens zijn weergegeven als gemiddelden en standaard deviaties. * betekent een statistisch significant verschil.

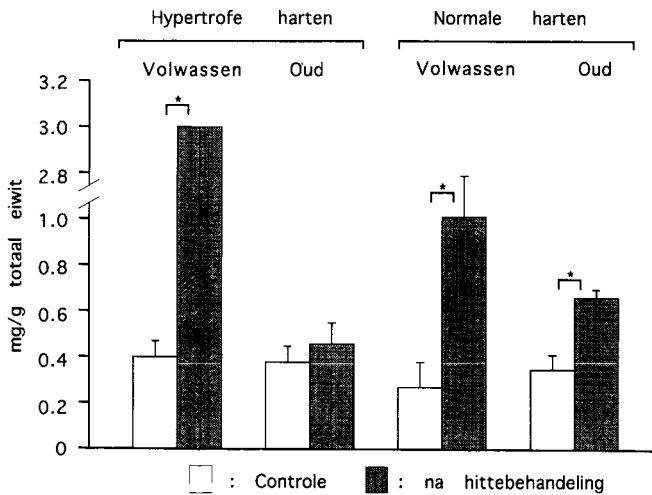


Fig. 5. Het HSP70 eiwitgehalte in verschillende typen harten. De gegevens zijn weergegeven als gemiddelden en standaard deviaties. * betekent een statistisch significant verschil.

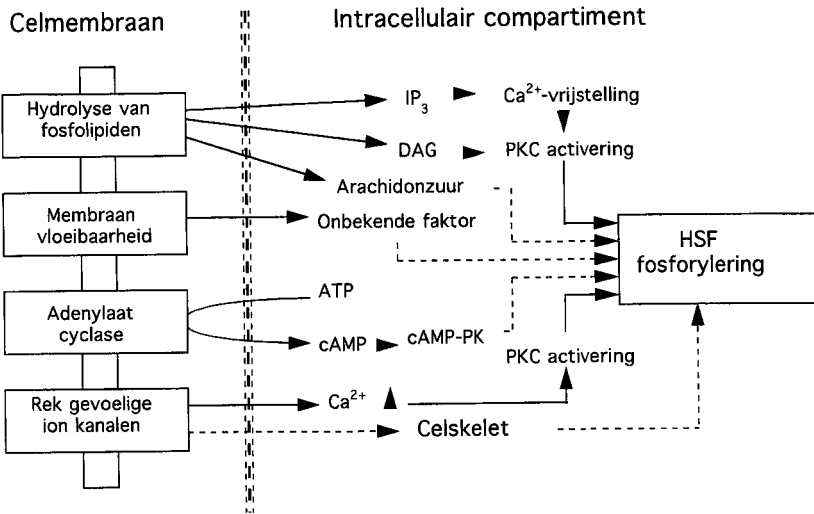


Fig. 6. Mogelijke kandidaten voor de routes, gevolgd voor de activering van de heat shock factor (hsf) in menselijke weefsels. Volle lijnen betekent 'resulteert in'; stippellijnen betekent 'is mogelijk betrokken bij'. cAMP: cyclisch adenosine monofosfaat; cAMP-CK: cyclisch AMP-proteïne kinase; IP3: inositol trifosfaat; DAG: diacylglycerol; PKC: proteïne kinase C.

kinase C ofwel PKC (Fig. 6). De hypothese dat de heat shock respons wordt gemedieerd via activering van het PKC wordt indirect gesteund door de waarneming dat het protectieve effect van heat shock eiwitten kan worden geblokkeerd door het toedienen van stoffen die het PKC remmen. Omgekeerd wordt de heat shock respons versterkt door het toedienen van stoffen die het PKC activeren (8). Activering van het PKC gebeurt ondermeer door diacylglycerol, een stof die kan worden vrij-

gesteld uit de fosfolipiden van de celmembraan. Het is eveneens mogelijk dat een tot nu toe nog onbekende membraanfactor wordt vrijgesteld op het ogenblik dat de temperatuur boven een kritieke grens stijgt (2). Het is niet uitgesloten dat deze factor arachidonzuur is. Sinds recent voert onze groep onderzoek uit naar de mogelijke vrijstelling van stoffen uit fosfolipiden - zoals arachidonzuur - tijdens en na een hitte behandeling. Andere kandidaten zoals het cyclisch AMP-proteïne kinase zijn

nog nauwelijks onderzocht. Expressie van heat shock eiwitten zou ook op gang kunnen worden gebracht via rekgevoelige kanalen in de celmembranen. Deze kanalen, veronderstelt men, spelen een rol in het vertalen van mechanische vervorming van de cel naar veranderingen in eiwitsynthese. Men kan zich afvragen of er één welbepaalde route is die gevolgd wordt voor de activering van de heat shock factoren. Het is niet ondenkbaar dat meerdere routes kunnen worden gebruikt. Dit kan o.a. worden afgeleid uit de vele typen stressprikkelers die een heat shock respons kunnen uitlokken.

Zijn HSP's effectoren of mediators van cellulaire protectie?

Kan men uit alle voorhanden experimentele gegevens afleiden dat heat shock eiwitten dé effectoren zijn van de bescherming tegen een cellulaire bedreiging? Is het niet mogelijk dat heat shock eiwitten het gunstig effect mediëren via het activeren van de synthese of de activiteit van andere beschermende eiwitten? Een bevinding die deze hypothese steunt, is dat de activiteit van twee enzymen die vrije radicalen onschadelijk maken, nl. superoxide dismutase en catalase, is toegenomen in het thermotolerante dier. De gevonden toename is echter vrij gering en kan niet steeds

worden bevestigd. Dus tot op heden kan men ook hierover nog geen definitieve uitspraak doen. Er zijn twee indicaties dat de bescherming in het thermotolerante dier wellicht uitsluitend tot stand komt door de aanwezige heat shock eiwitten. Vooreerst zijn herten van transgene dieren met een constitutieve overexpressie van heat shock eiwitten beter bestand tegen externe stressoren. Ten tweede is het bekend dat het beschermend effect tegen ischemie verdwijnt indien men specifieke antilichamen tegen heat shock eiwitten in de cel brengt.

Toekomstig onderzoek

Waar moet het toekomstig onderzoek van heat shock eiwitten toe leiden? Met deze uiteenzetting heb ik duidelijk willen maken dat de toepassingsmogelijkheden van heat shock eiwitten in de geneeskunde groter zijn dan op het eerste zicht kan worden vermoed. Het onderzoek op het gebied van de bescherming tegen zuurstoftekort in verschillende weefsels zoals hart, hersenen en nieren is in volle expansie, en de toepassingen liggen, zoals ik kort voor het hart geschetst heb, voor de hand. Men kan echter ook denken aan andere toepassingen zoals preventie van klinisch niet te onderschatten problemen, namelijk de endotoxine shock of conservering van organen

die ter beschikking komen voor transplantatie. Zolang wij echter geen beter inzicht hebben in de wegen die tot synthese van heat shock eiwitten leiden, kunnen wij de endogene route van bescherming van hart en andere organen niet ten volle benutten. Dergelijk onderzoek zou uiteindelijk moeten leiden tot de ontwikkeling van een chemisch actieve stof die de synthese van heat shock eiwitten op gang brengt zonder temperatuursverhoging. Aldus zou op farmacologische wijze op elk gewenst ogenblik een endogeen beschermingsmechanisme kunnen worden geactiveerd.

Kan men nog aan andere toepassingen denken? Kunnen heat shock eiwitten worden gebruikt als stress-indicatoren? Een dergelijke vraag is zinnig omdat de synthese van heat shock eiwitten een zeer vroege indicator is van cellulaire stress, en met andere woorden bepaalde ziekteprocessen in een zeer vroege fase kan voorspellen. Een voorbeeld is decubitus, beter bekend onder de naam doorligwonde, een voor de patiënt bijzonder pijnlijke ervaring als gevolg van langdurig stilliggen in een min of meer gefixeerde positie. De huidige criteria toegepast om decubitus te beschrijven zijn veeleer vaag en wetenschappelijk niet goed onderbouwd. De vroege fase van de aanzet tot celversterf in huid en onderliggend spierweefsel wordt voorafgegaan door processen

waarbij het weefsel een transitie doormaakt van afweer tegen de stressor naar het definitief afsterven als gevolg van chronisch zuurstofgebrek, te sterke mechanische vervorming, of beiden. Dit afweerproces moet vertaalbaar zijn in het verschijnen van een meetbare en relevante stress-indicator, te detecteren met een goede biosensor. Het heat shock eiwit HSP70 komt hiervoor zeker in aanmerking. Aan de Faculteiten Natuurkunde en Werktuigbouwkunde van deze universiteit wordt onderzoek uitgevoerd naar het gedrag van materialen en spiercellen indien gassen, vloeistoffen, of mechanische agentia het oppervlak ervan vervormen. Dit onderzoek, evenals de eerder geschetste zoektocht naar de synthesewegen van heat shock eiwitten, zijn zeer zeker complementair. Hier ligt een mogelijkheid om cellulaire vervorming te bestuderen en de effecten ervan op moleculair niveau te vertalen. Ik zou u daartoe graag drie technieken onder de aandacht willen brengen die bij dit soort onderzoek van groot nut kunnen zijn. De eerste betreft de ontwikkeling van de visualisering van het celskelet middels fluorescentie; de tweede betreft een techniek uit de moleculaire biologie die wordt gebruikt om de aanmaak van welbepaalde eiwitten in de cel te stimuleren, de derde om het celmetabolisme in de tijd te kunnen volgen.

Om cellulaire vervorming in beeld te brengen, is het belangrijk zich te realiseren dat de cel een skeletstructuur heeft: het celskelet. Dit skelet biedt vorm aan de cel en bewaakt zijn integriteit. Daarnaast kan het signalen overbrengen van de buitenzijde van de cel naar de celkern. Dit proces noemt men signaal-transmissie. Een aantal mogelijke mechanismen van sig-

naal-transmissie is weergegeven in Figuur 7. Het celskelet wordt gevormd door meerdere soorten eiwitten. Eén van deze eiwitten - het actine eiwit - vormt een belangrijke schakel in dit overdrachtsmechanisme. Actine-eiwit filamenten zijn namelijk gekoppeld aan integrine moleculen die doorheen de celmembranen zitten, en op hun beurt via aanhech-

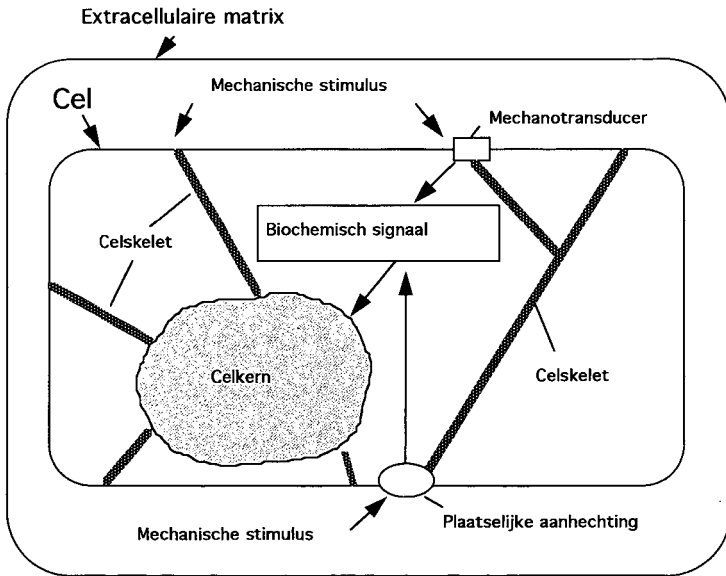


Fig. 7. Mogelijke mechanismen betrokken bij de cellulaire waarneming, transmissie en transductie van mechanische stimuli. Ter hoogte van de celmembraan kan de mechanische stimulus direct worden omgezet in een biochemisch signaal, zoals bijvoorbeeld fosforylering van de heat shock factor. Ook kan rechtstreekse mechanotransmissie plaatsvinden via het celskelet naar de kernmembranen. Ter hoogte van de plaatselijke aanhechtingen ter hoogte van de celmembranen kunnen mechanische stimuli worden overgedragen op het celskelet, dan wel worden omgezet in een biochemisch signaal (transductie) (ref. 11 aangepast).

tingseiwitten aan de buitenzijde verbonden zijn met het bindweefsel-skelet rond de cel (6). Aan de binnenzijde van de cel zijn de actine-eiwit filamenten met de kernmembraan verbonden. Actine-eiwit filamenten vormen dus als het ware een spinrag in de cel. Elke vervorming van de celmembraan als gevolg van een trekkracht, een afschuifspanning of een drukkracht wordt op een heel eigen wijze vertaald in een mechanische vervorming van het celskelet. Het zou dus zeer mooi zijn indien we dit celskelet zouden kunnen zichtbaar maken en zijn vervorming - het liefst driedimensionaal en dynamisch - in kaart kunnen brengen tijdens cellulaire vervorming. Door bepaalde herkenningspunten in het skelet te volgen, zal het mogelijk worden berekeningen uit te voeren over mate, snelheid en richting van verplaatsing van deze herkenningspunten. Een mogelijkheid tot visualisering wordt ons aangereikt via een recente, nieuwe ontwikkeling in de biomoleculaire technologie, wederom gestuurd vanuit de kennis van de wondere wereld der dieren. De diepzeekwal met de mooie naam *Aequoria victoria* bezit, zoals vele van zijn soortgenoten, een fluorescerend eiwit. Net zoals het vuurvliegeje dat wij in zuidelijke landen op een avond wel eens hebben zien oplichten, verstuurt de genoemde kwal zijn groen licht in het oceaانwater. Na isolatie blijkt dit veeleer kleine eiwit onder labo-

ratorium omstandigheden zonder enige toevoeging van andere stoffen te fluoresceren wanneer het wordt aangestraald met ultraviolet of blauw licht. Dit bioluminescerend eiwit heeft men de toepasselijke naam 'green fluorescent protein' of GFP gegeven (3). Via moleculair biologische technieken is men er in geslaagd het gen dat dit GFP eiwit synthetiseert, te koppelen aan genen die andere eiwitten aanmaken, ondermeer die van het actine eiwit. Door deze koppeling komt een fusie-eiwit tot stand dat normaal functioneert. Indien een cel een GFP-actine fusie-eiwit synthetiseert, wordt dit ingebouwd in het celskelet en wordt plotseling dit wonderbaarlijke netwerk zichtbaar. Met een confocale laser scanning microscoop is het mogelijk het totale netwerk driedimensionaal in kaart te brengen. Tot op heden is men er echter nog niet in geslaagd de driedimensionale verplaatsing van het celskelet in de tijd te registreren, laat staan te quantificeren. Nieuwe ontwikkelingen in de technologie van de confocale laser scanning microscopie en beeldverwerking moeten het in kaart brengen van de verplaatsing van het celskelet mogelijk maken. Hierbij mag niet worden vergeten dat een grote hoeveelheid data moet worden opgeslagen en verwerkt tot een reconstructie van een driedimensionale, bewegende structuur. De combinatie van deze technieken wordt op dit ogenblik mogelijk

gemaakt door een nieuw samenwerkingsverband tussen onderzoekers van de Faculteiten Geneeskunde van de Universiteit Maastricht en Natuurkunde en Werktuigbouwkunde van deze universiteit. De uiteindelijke realisatie van deze visualiseringstechniek kan op verschillende onderzoeken worden toegepast, zoals het onderzoek van de adaptatie van hartspier- en skeletspiercellen als gevolg van deformatie. In endotheelcellen die de belijning uitmaken van bloedvaten kan men deformatie bestuderen als gevolg van veranderingen in afschuifspanning, teweeggebracht door het voorbijstromend bloed. Een tweede techniek die in het moderne pathofysiologisch onderzoek wordt gebruikt, en zelfs in zeer welgedefinieerde klinische omstandigheden bij de mens wordt toegepast, is het inbrengen van vreemde genen in de cel door middel van virussen. Binnen de grote groep van virussen zijn de adenovirussen relatief onschadelijk. Ons allerbekend influenzavirus, dat griep veroorzaakt, behoort tot deze klasse virussen. Virussen hebben de nare eigenschap gastheren binnen te dringen, en zich in de gastcel te vermenigvuldigen tot de cel er letterlijk aan sterft. Nieuwe virussen kunnen vervolgens naburige gastcellen infecteren en aldus grote hoeveelheden weefsel beschadigen. Via moleculair biologische technieken is men echter erin geslaagd adenovirussen zodanig

genetisch te manipuleren dat zij wél hun infectie-eigenschappen hebben bewaard, maar zich niet meer in hun gastcel kunnen vermenigvuldigen waardoor deze laatste in leven blijft en normaal functioneert (9,14). Met andere woorden, deze virussen zijn replicatie-deficiënt. Een tweede genetische manipulatie is mogelijk nog ingenieuzer. In het DNA van het virus kan men namelijk vreemd DNA inbouwen. Als men dergelijke viruspartikels kan kweken en vervolgens met lichaamsweefsel in contact brengt, dan wordt dit weefsel geïnfecteerd, maar niet gedood. De afschrijving van het meegebrachte vreemd DNA leidt tot synthese van een eiwit dat de cel voorheen niet bezat. Een voorbeeld kan dit illustreren. Er zijn kinderen die lijden aan cystic fibrosis ofwel mucoviscidose, een ernstige erfelijke ziekte, die tot een vroegtijdige, vaak pijnlijke dood leidt. De slechte longfunctie in deze kinderen wordt veroorzaakt door het ontbreken van een belangrijk eiwit in de oppervlaktecellen van de bronchiën. Dagelijkse fysiotherapie is noodzakelijk om de taaie slijmen op te hoesten. Virussen met het ontbrekend DNA kunnen via aërosolen in de bronchiën worden verspreid en aldus, via infectie van de oppervlaktecellen en zonder verdere nadelige gevolgen, het ontbrekende eiwit tot synthese brengen. In onderzoekslaboratoria is deze techniek hét aangewezen middel om grote hoeveelheden van een

gewenst eiwit in cellen tot expressie te brengen. Zo werden in onze laboratoria aan de Universiteit van Maastricht adenovirussen ontwikkeld die onder andere het gen dragen van het HSP70 eiwit. Infectie van hartspiercellen met dit virus leidt tot de snelle synthese van grote hoeveelheden HSP70 eiwit. Op deze wijze hebben wij reeds kunnen vaststellen dat dit eiwit de resistentie tegen beschadiging als gevolg van hitte en zuurstofgebrek verhoogt. Op dezelfde wijze kan men onderzoeken of deze toegenomen synthese de weerstand tegen sterke mechanische deformatie van de cel verhoogt.

Het is duidelijk dat de grote technologische vooruitgang ons zal toelaten in een steeds kleiner wordende omgeving betrouwbare metingen te verrichten. Tot deze ontwikkelingen behoort zeker de genetisch gemanipuleerde muis. Door het introduceren van vreemde genen in dit kleine dier, boekt men grote vooruitgang in het begrijpen van diverse mechanismen van ziekteprocessen. In de werkgroep Fysische Informatica van de Faculteit Natuurkunde van deze universiteit ontwikkelt men meetmethoden op het terrein van MRI ofwel Magnetische Resonantie Imaging. Magnetische resonantie maakt gebruik van de eigenschap van bepaalde chemische elementen om zwakke radiogolven uit te zenden indien zij in een magnetisch veld worden gebracht. Dergelijke

elementen worden in grote hoeveelheden in alle levende organismen aangetroffen. De techniek is volledig onschadelijk en wordt klinisch uitgebreid toegepast om organen waarin deze elementen zich bevinden te visualiseren. Dit laat een gedetailleerde studie van vorm en consistentie van deze organen toe. Door de unieke mogelijkheden van de magnetische resonantie is men in deze werkgroep op weg snelheidsprofielen van bloed in bloedvaten zowel zichtbaar te maken als betrouwbaar te quantificeren. Via deze metingen kan aldus informatie worden verkregen over pathologische veranderingen in de functie van deze bloedvaten. Het principe van magnetische resonantie kan echter ook worden toegepast om de stofwisseling in weefsels te bestuderen. De kracht van deze techniek wordt geïllustreerd door de mogelijkheid dynamische veranderingen te kunnen meten in het energiemetabolisme in het muizenhart waarvan de grootte zich beperkt tot een kersenspit. Dit soort metingen zal van groot nut zijn in het onderzoek van de hartfunctie van transgene muizen, dat routinematig wordt verricht in de fysiologie-laboratoria van de Universiteit van Maastricht. De toepassing van magnetische resonantie in het muizenhart zal metingen van de effecten van genetische veranderingen op het energiemetabolisme in relatie tot de pompfunctie van het hart mogelijk maken.

Uit mijn betoog is het wellicht duidelijk geworden dat het moderne wetenschappelijk onderzoek erg gespecialiseerd en gedetailleerd is. Het feit dat vele fysische, biochemische, moleculair biologische en hemodynamische aspecten meespelen in de benadering van zowel de normale fysiologie als pathofysiologie, dwingt de onderzoeker interdisciplinair te werken. Dit betekent dat in een onderzoeksteam een grote flexibiliteit aan de dag moet worden gelegd om de specifieke problemen die elke discipline met zich meebrengt, harmonieus op te lossen. Ik ben dan ook erg gelukkig dat binnen het samenwerkingsverband tussen het CARIM aan de Universiteit van Maastricht en de Technische Universiteit Eindhoven contacten en projectontwikkeling over de faculteitsgrenzen heen niet alleen intellectueel mogelijk worden gemaakt, maar ook door beide instellingen financieel worden gesteund.

Dankwoord

Mijnheer de Rector Magnificus,
dames en heren,

Aan het einde van deze rede wil ik nog graag mijn perceptie van wetenschap en onderwijs meedelen en die mensen vernoemen die mij gestimuleerd hebben in mijn wetenschappelijke ontwikkeling en mij, op de ogenblikken dat ik dacht dat

ik mijn talenten beter op een andere manier dan in het wetenschappelijke onderzoek kon ontwikkelen, hebben overgehaald om deze stap alsnog niet te zetten.

Ik heb in de voorbije rede getracht aan te tonen dat ik vooreerst als bioloog de fysiologische processen in het menselijke lichaam wil bestuderen. In de jaren dat ik mijn opleiding als fysioloog heb mogen genieten, en ook daarna, is er voor mij één zaak erg duidelijk geworden. De verwondering wanneer zich telkens weer een nieuw aspect van de wetenschap aan mij voordeed, evenals het plezier wanneer door onderzoek genoegdoening werd verschaft aan deze nieuwsgierigheid, is steeds groot gebleven. Als een oerwoud dat naar het licht reikt om te groeien legt de nieuwsgierigheid van de onderzoeker telkens weer nieuwe dimensies bloot, waardoor weer nieuwe vragen ontstaan. Het lezen van het boek van Phylip en Phylis Morrison 'Machten van tien' noopt tot enige nederigheid over ons vermogen tot waarnemen en begrijpen van de dimensies in de natuur rond ons (10). Ons oog als waarnemingsensor is in staat slechts 3 van de 41 beschreven dimensies in het spectrum tussen 10^{25} en 10^{-16} meter waar te nemen. Dit dimensiespectrum beschrijft het universum voor zover wij het nu kennen. Dit betekent dat meer dan 90% van de wetenschappelijke waarnemingen binnen de nu beken-

de dimensies moet gebeuren met behulp van gesofisticeerde optische instrumenten zoals telescopen, gestationeerd in de ruimte of op aarde, en met licht- en electronen-microscopen en deeltjesversnellers. Als wij dan het werk van Charles Darwin lezen, beseffen we plotse-ling dat zijn verstrekkende hypothe-sen over menselijke en dierlijke evolutie grotendeels gebaseerd zijn geweest op observaties in de natuur, verricht met het blote oog. Deze vergelijking illustreert wellicht zeer goed de grote hoeveelheid verborgen kennis die nog in de ver-schillende dimensies in het heelal verscholen ligt. De woorden van Konstantin Tsiolkofski illustreren deze gedachte zeer goed: 'Al onze wetenschap - die van het verleden, van het heden en van de toekomst - is niets vergeleken bij hetgeen wij nooit zullen weten. Dat is niet erg. Dat is schitterend. Wanneer het onbereikbare oneindig is, dan heeft wetenschap zelf ook hoop op oneindigheid'.

Een tweede opmerking betreft het onderwijs. Ik ben opgevoed met het idee dat goed onderwijs automa-tisch moet leiden tot een goed stu-dent. Toen ik aan de universiteit van Maastricht ben gaan werken, heb ik dat idee leren nuanceren. Ik heb geleerd dat een onderwijssysteem maar zo goed is als voor zijn zwak-ste student. Dat deze studenten kunnen worden gemotiveerd en toch slagen in hun opzet tot het verwerven van kennis die op een

zinnige manier kan worden toege-past in de praktijk, moet als een positieve eigenschap van het onderwijssysteem worden beoor-deeld. In het Maastrichtse pro-bleem-georiënteerde systeem worden studenten gedwongen mondig te zijn en aangemoedigd tot oorspronkelijk en zelfstandig werk. Tijdens de afgelopen decen-nia is de snelheid van en mogelijk-heden tot digitale communicatie en overdracht van informatie zo sterk toegenomen dat studenten op deze wijze veel eenvoudiger en directer kennis kunnen verwerven dan via mondelinge overdracht door de docent. Blijft er dan niets voor deze laatste? Jawel, het prikkelen van de nieuwsgierigheid van de student, het verbreden van zijn inzicht, aan-moedigen van creativiteit, en laten deelnemen aan wetenschappelijk onderzoek tijdens de studiefase acht ik als zijn belangrijkste taken. Toegepast op de situatie van het fysiologie-onderwijs aan deze uni-versiteit is het niet zozeer de nieuwsgierigheid van de student die moet worden geprikkeld. Een student Natuurkunde of Werktuigbouwkunde die Fysiologie in zijn of haar pakket opneemt, kan men moeilijk betichten van een gebrek aan brede wetenschappelij-ke interesse. Het aanmoedigen van de creativiteit om bepaalde fysiolo-gische processen te vertalen in modelvormen, of het voorbereiden van de student tot het volwaardig kunnen volgen van het klinisch

gerichte college Klinische Fysica behoort mijns inziens wél tot mijn taak. In deze ben ik dan ook zeer blij dat ik de volle medewerking heb kunnen krijgen van mijn collega's uit Eindhoven en Maastricht om het college Fysiologische Systemen op maat te kunnen snijden van de studenten aan deze universiteit.

Er zijn personen in mijn leven geweest en anderen, nog steeds aanwezig, die mij hier op deze plaats hebben gebracht. Deze mensen hebben mij gesteund tijdens mijn theoretische kennisontwikkeling en wetenschappelijk onderzoek. Vooreerst wil ik Prof. Paul Janssen bedanken. Hij heeft mij soms zeer persoonlijk geholpen bij mijn eerste stappen in het wetenschappelijk onderzoek tijdens mijn relatief kort verblijf in de Janssen Research Foundation in België. In diezelfde periode heb ik Prof. Wim Flameng leren kennen. Samen voerden wij onderzoek uit naar de functionele adaptatie van de hartspier na afsluiting van één of meerdere kransslagaders. Hij heeft mij zowel gestimuleerd tot het uitvoeren van wetenschappelijk onderzoek alsook tot het zoeken naar sporen van vergaan organisch leven. Als amateur paleontologen hebben wij samen echte maar ook vermeende fossiele schatten gevonden. Een levenslange vriendschap heb ik hier aan overgehouden.

Met Prof. Rob Reneman heb ik de eerste stappen gezet in het leren publiceren van onderzoeksresultaten. Beste Rob, jij bent degene geweest die mij vanaf het eerste ogenblik onvoorwaardelijk hebt gesteund bij mijn wens terug aan de studie te gaan en mijn academische vorming te voltooien. Als Nederlander vond jij dit een heel gewone vraag. In Maastricht heb ik een steunpunt gevonden om deze studie op een min of meer comfortabele wijze te voltooien. Ik heb grote erkentelijkheid voor jou als mijn mentor en promotor bij mijn thesisonderzoek. Zowel ik als wellicht ook jij zouden op het ogenblik dat ik mijn verzoek deed terug de studie aan te vatten niet kunnen hebben vermoeden dat ik hier op deze dag zou staan. Ik dank je voor jouw steeds weer inspirerend voorbeeld en de hartelijke samenwerking.

Aan mijn collega's die ik in Maastricht heb gekend en die mij voortdurend hebben geholpen, wil ik zeggen: 'Het is dank zij jullie allen dat ik hier sta. Ik hoop nog lang met jullie te kunnen samenwerken'.

Het idee ooit een taak te vervullen aan een faculteit Natuurkunde heb ik tot voor een jaar nooit bewust overwogen. Nadat het bestuur van deze faculteit mij heeft voorgedragen als hoogleraar en het College van Bestuur van de Technische Universiteit Eindhoven deze benoe-

ming heeft bevestigd, wil ik beide colleges danken voor deze benoeming. Ik zal trachten in de nieuwe ontwikkelingen die zich voordoen binnen de faculteit Natuurkunde en waarbij de samenwerking tussen universiteiten van Maastricht en Eindhoven zal worden geïntensiveerd, mede een bemiddelende en inspirerende rol te spelen. Alle medewerkers van de werkgroep Fysische Informatica wil ik bedanken voor de collegiaal aangeboden huisvesting en samenwerking. Wij zullen in de komende maanden wellicht verder naar elkaar toegroeien.

Tot slot wil ik u allen, maar in het bijzonder vrienden en familieleden

die uit het zuiden zijn gekomen hartelijk danken voor uw aanwezigheid en belangstelling. Jullie weten wellicht nog beter dan anderen hoe belangrijk ik mijn familie acht. Daarom gaat mijn laatste dankwoord uit naar Agnes, die mij al meer dan 25 jaren langs Belgische, Nederlandse en Franse wegen heeft gevolgd, het liefst met de fiets, en naar Andres en Jo, die ik nu wellicht iets beter ken dan 10 jaar geleden en die mij zelfs vandaag naar hier zijn gevolgd. Zowaar, de warmte slaat mij om het hart.

Ik dank u allen voor uw aandacht en heb gezegd.

Referenties

1. Cohen IB. 1957. In: *An Introduction to the Study of Experimental Medicine* by C. Bernard. Dover New York
2. Carratù L. et al. 1996. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 93: 3870-3875.
3. Chalfie M. et al. 1994. *Science* 263: 802-805.
4. Cooley DA. et al. 1972. *Am. J. Cardiol.* 29: 575-577.
5. Currie RW. et al. 1988. *Circ. Res.* 63: 543-549.
6. Davies PF. et al. 1994. *News in Physiol. Sci.* 9: 153-157.
7. Ellis RJ. 1996. *Science* 272: 1448-1449.
8. Holmberg CI. et al. 1997. *J. Biol. Chem.* 272: 6792-6798.
9. Leiden J. 1996. *Circulation* 94: 2046-2051.
10. Morrison P. 1982. *About the relative size of things in the universe*. Freeman New York
11. Reneman RS. et al. 1995. In: *Molecular and subcellular cardiology: Effects of structure and function* (Eds. S. Sideman and R. Beyar). Plenum New York, 185-194.
12. Ritossa F. 1962. *Experientia* 18: 571-573.
13. Rolfe DFS. et al. 1997. *Physiol. Rev.* 77: 731-758.
14. Rothmann T. 1996. *Gene Therapy* 3: 919-926.
15. Tissières A. et al. 1974. *J. Mol. Biol.* 84: 389-398.
16. Welch W. 1992. *Physiol. Rev.* 72: 1063-1081.



Luc H.E.H. Snoeckx (1947) beëindigde de lerarenopleiding voor het basisonderwijs (richting wetenschappen) aan de Normaalschool van het Sint Pietersinstituut te Turnhout (België) in 1968. Tussen 1969 en 1976 voerde hij wetenschappelijk onderzoek uit in de cardiovasculaire afdeling van de Janssen Research Foundation in Beerse (België). Vervolgens voltooide hij via de Centrale Examencommissie de licentiaatsopleiding tot bioloog (afstudeerrichting Dierkunde) aan het Limburgs Universitair Centrum in Diepenbeek (België) en de Universitaire Instelling Antwerpen. Vervolgens verrichtte hij promotieonderzoek in de vakgroep Fysiologie van de Faculteit Geneeskunde aan de Rijksuniversiteit Limburg te Maastricht en promoveerde in 1987 op het proefschrift 'Ischemia tolerance of the hypertrophied rat heart'. In dezelfde periode (1983-1986)

volgde hij de opleiding tot medisch fysioloog en doceerde Algemene Fysiologie aan de Vroedvrouwenschool in Heerlen. In 1988 werd hij docent Fysiologie aan de Rijksuniversiteit Limburg en vormde een onderzoeksgroep die zich toelagde op het hemodynamisch en biochemisch onderzoek van ischemieschade in het pathologisch vergrote hart. In 1990 ontving hij een stipendium van de Niels Stensen Stichting, dat hem toeliet een jaar onderzoek uit te voeren aan het Institut National de la Santé et la Recherche Médicale (INSERM) in Parijs. Vanaf 1996 is hij aangesteld als universitair hoofddocent in de Fysiologie aan de Universiteit Maastricht en sinds februari 1997 als bijzonder hoogleraar Fysiologie aan de Faculteit Technische Natuurkunde van de Technische Universiteit Eindhoven. Zijn aandacht gaat vooral uit naar de fysiologische betekenis van heat shock eiwitten in weefsels en hun mogelijke betrokkenheid bij bescherming tegen bedreigende omstandigheden. Daarnaast heeft hij een grote affiniteit voor de verwetenschappelijking van het hoger onderwijs en is de coördinator van het project 'Onderzoekstraject Geneeskunde' aan de Universiteit Maastricht. In dit project krijgen geneeskundestudenten tijdens hun opleiding tot arts tevens een scholing in het uitvoeren van wetenschappelijk onderzoek via een langdurige participatie in lopende onderzoeksprojecten.

Vormgeving en druk:
Universiteitsdrukkerij TUE
Technische Universiteit Eindhoven

Informatie:
Promoties & Plechtigheden
Telefoon (040-247)2250/4676

ISBN 90 386 11 21 8