

Prof.dr. F. Kuipers

Laboratorium Kindergeneeskunde
Academisch Ziekenhuis Groningen
Hanzeplein 1
9713 GZ Groningen
tel: 050-3632669
e-mail: f. kuipers@med.rug.nl
homepage: www.labPediatricsRug.nl

Sturing van Stofwisseling

*Mijnheer de Rector Magnificus
Dames en heren toehoorders,*

In de komende 3 kwartier ga ik u vertellen over de stofwisseling van suiker en vet en van cholesterol. Ik wil ingaan op manieren waarop de stofwisseling wordt gereguleerd of te wel, hoe ze wordt gestuurd, en wat er gebeurt als die sturing niet goed werkt. Vandaar dat ik deze rede de titel “Sturing van Stofwisseling” heb gegeven.

Met deze titel heb ik willen benadrukken dat in de afgelopen paar jaar ons inzicht in de sturing van stofwisseling op moleculair niveau spectaculair is toegenomen. Mijn groep heeft daar een aantal steentjes aan bijgedragen. De vertaling daarvan naar de mens, of beter gezegd, naar de patient in de vorm van therapie ontwikkeling moet nu plaats gaan vinden. Daarbij moeten we ons er van bewust zijn dat we nog lang niet alles begrijpen. We kennen nog lang niet alle factoren die betrokken zijn bij de sturing van stofwisseling in een gezond lichaam, laat staan wat er gebeurt als iets fout gaat en hoe dit aanleiding geeft tot het ontstaan van ziekten of tot complicaties van ziekten.

In dit verband is de vroege levensfase een zeer belangrijke periode, niet alleen voor het kind zelf maar ook voor ons als onderzoekers, omdat we daar veel van kunnen leren. Aan de sturing van stofwisseling op jonge leeftijd worden speciale eisen gesteld. Een kind moet omschakelen van een aanbod aan voedingsstoffen dat in de baarmoeder voornamelijk bestaat uit suiker naar een zeer vetrijke voeding onmiddellijk na de geboorte. Dit is bovendien een periode waarin sprake is van een snelle groei, waarvoor veel cholesterol nodig is. Dat het gebeurt weten we, maar hoe het wordt gestuurd eigenlijk niet. Kinderen met aangeboren afwijkingen in de stofwisseling behoeven speciale zorg en vaak intensieve behandeling, maar geven ons ook inzicht in hoe het lichaam zich aanpast onder dergelijke condities. Daar zal ik u een voorbeeld van laten zien. Ook in gezonde kinderen verloopt een groot aantal processen onmiddellijk na de geboorte op een totaal andere wijze dan later in het leven, bij voorbeeld als gevolg van het feit dat belangrijke transport systemen nog onvolledig of helemaal niet aanwezig zijn. De grote gevoeligheid van pasgeborenen, en met name van te vroeg geboren, op het ontstaan van leverfunctie stoornissen is hiervan een voorbeeld. Tenslotte zijn er aanwijzingen dat tijdens de vroege ontwikkeling, dus in de periode voor en vlak na de geboorte, de kiem kan worden gelegd voor het ontstaan van chronische stofwisselingsziekten als type II diabetes en hart- en vaatziekten op latere leeftijd.

Ik ga vanmiddag een overzicht geven van lopende onderzoekslijnen, aan de hand van voorbeelden van de werkvloer, en de richting die ik daarin op wil gaan. Dit overzicht zal niet compleet zijn omdat ons spectrum aan activiteiten te breed is om in 45 minuten op een zinvolle manier te kunnen samenvatten. Ik hoop u duidelijk te maken de combinatie van patientenzorg, patient-gebonden onderzoek en basaal onderzoek op dezelfde werkvloer zeer stimulerend werkt. Hypotheses gebaseerd op observaties in patienten worden getoetst in experimentele modellen en *vice versa*. Ik wil u kennis laten maken met een aantal recente ontwikkelingen in ons laboratorium en hoe wij daarvan gebruik maken om beter grip op de sturing van stofwisseling te krijgen. Tenslotte hoop ik iets van mijn fascinatie voor het vak over te kunnen brengen: het is voor mij een groot plezier aan deze materie te kunnen werken.

Maar eerst even dit. Op 1 juni van het jaar 2000 ben ik benoemd tot persoonlijk hoogleraar in de kindergeneeskunde, met als leeropdracht “ontwikkeling en regulatie van lever- en darmfunctie”. Vandaag, ruim 3 jaar later, aanvaard ik deze functie in het openbaar met het uitspreken van deze rede. De vraag is mij vaak gesteld: **Waarom nu pas?** Op deze vraag zijn meerdere antwoorden mogelijk. In de afgelopen 3 jaar is de organisatie van en rond het laboratorium Kindergeneeskunde drastisch gewijzigd. We werken nu in een eenheid waarin onderzoek en patientenzorg met elkaar zijn verweven. Daarnaast is de relatie tussen laboratorium en kliniek versterkt en daardoor de mogelijkheden tot uitvoering van patient-gebonden onderzoek. Met het bereiken van deze situatie is het goede moment aangebroken om mij uit te laten over mijn plannen voor de toekomst. Een andere, minstens zo belangrijke reden is de volgende: ik heb in de afgelopen 3 jaar als “nieuwe” hoogleraar een vliegende start gemaakt. Veel mensen hebben daar heel hard aan mee gewerkt: 5 promoties, meer dan 40 publikaties en een flitsend begin van een aantal nieuwe projecten. Kortom: alle reden voor een feestje aan het begin van een nieuw academisch jaar !

Om te beginnen schets ik voor u ons werkterrein. Zoals uit mijn leeropdracht blijkt bestaat dat uit lever en darm. Het is moge duidelijk zijn dat deze twee organen, en de interacties daartussen onze favoriete objecten van onderzoek zijn. Voedsel dat de darm binnenkomt wordt afgebroken, geabsorbeerd en een voor een groot deel via de poortader of via de lymfe naar de lever getransporteerd. De lever heeft een groot aantal functies, waarvan de rol als distributiecentrum van energierijke verbindingen als suiker en vet een belangrijke is. Er bestaat een sterke mate van interactie tussen lever en darm op verschillende niveau's, onder meer via de vorming van gal dat door de lever in de darm wordt uitgescheiden. Gal is essentieel is voor de absorptie van vet. Maar er is natuurlijk meer: dit plaatje geeft wel een heel beperkt mensbeeld weer. In onze studies houden we zeker rekening met andere organen en weefsels, als hart, spier, vetweefsel en hersenen. Zo begint het al duidelijk al meer op een mens te lijken.

Nu moet ik eerst definiëren wat we onder stofwisseling verstaan. Hiervoor ben ik te rade gegaan bij collega Sauerwein, hoogleraar in de Energiestofwisseling te Amsterdam. In het prachtige boekje “Het land van Hunza” geeft hij als een mogelijke definitie van stofwisseling: “het intens geïntegreerde netwerk van chemische reacties, dat ervoor zorgt dat de cel energie uit zijn omgeving kan extraheren en de bouwstenen van zijn macromoleculen kan synthetiseren”. Dit klinkt ingewikkeld en dat is het ook.

Een visuele weergave van deze definitie wordt weergegeven op de beroemde wandkaart “Biochemical Pathways”, die in veel laboratoria aan de muur hangt. Zoals Sauerwein zelf ook schrijft: een dergelijke definitie is veel te algemeen en veel omvattend en kan niet tot toetsbare hypothesen leiden. Ik zal mij daarom beperken tot specifieke aspecten van de stofwisseling, met name die betrekking hebben op de interacties tussen suiker en vet en op de stofwisseling van cholesterol. Ik beloof dat ik mij daarbij van versimpelde schema's zal bedienen.

Toch is het goed om af en toe eens rustig voor deze wandkaart te staan om de complexiteit van het geheel op te nemen. Ieder pijltje op deze kaart geeft een biochemische reactie weer die wordt gekatalyseerd door een enzym dat op een bepaald moment actief moet zijn in een bepaalde cel van een bepaald orgaan. Op verschillende plaatsen zijn splitsingen aangegeven - in de cel moet bepaald worden of een reactie links- dan wel rechtsom verder verloopt. Als we ons ook nog realiseren dat stoffen van het ene orgaan naar het andere moeten worden getransporteerd, bijvoorbeeld van de darm naar de lever, dat deze stoffen door speciale transporters moeten worden opgenomen en bovendien in de cel vaak nog van compartiment naar compartiment moeten worden vervoerd, dan is het duidelijk dat nog slechts een tipje van de sluier is opgelicht: we kennen een aantal maar lang niet alle spelers in het veld, begrijpen nog steeds weinig van de spelregels en nog minder van wat er gebeurt als het spel niet volgens de regels wordt gespeeld.

Juist hier is volgens mij sprake van een enigzins paradoxale situatie in het hedendaags medisch-biologisch onderzoek: zoals gezegd is de kennis van specifieke onderdelen van het systeem in de afgelopen paar jaar spectaculair toegenomen. Dit heeft echter maar in beperkte mate geleid tot een beter begrip van het totale complexe systeem. Sterker nog: overinterpretatie van op zich correcte, maar een-dimensionale sets van gegevens heeft in een aantal gevallen zelfs eerder geleid tot vertroebeling dan tot opheldering. Ik zal dit punt in het volgende verduidelijken.

De erfelijke informatie is vastgelegd in het DNA dat in de kern van alle cellen in ons lichaam ligt opgeslagen. Deze informatie, gecodeerd in de vorm van genen, is voor elke cel hetzelfde. Toch zien alle cellen er niet hetzelfde uit en vervullen ze verschillende functies: de levercel is totaal verschillend van de darmcel en de darmcel die vlak onder de maag in de dunne darm ligt doet andere dingen dan eentje in de dikke darm. Dat komt omdat in deze cellen verschillende genen worden “afgelezen” in de vorm van afdrukjes, het RNA. RNA verlaat de celkern en de informatie die in dit molecuul is vervat wordt vertaald in aanmaak van een specifiek eiwit. Dit eiwit kan bijvoorbeeld een enzym zijn dat een reactie laat verlopen zoals weergegeven op de wandkaart. In dat geval kan dat aanleiding geven tot vorming van een bepaald reactieproduct. Het eiwit kan ook een transporter zijn die moleculen vanuit de lever naar de gal transporteert: in dat geval is het “product” de concentratie van deze stof in de gal. Op al deze niveaus' kan regulatie van *een* stap in het complexe systeem plaatsvinden: of deze stap bepalend is voor de uitkomst van het totale proces kan echter op voorhand niet worden voorspeld zonder volledige kennis van het systeem. Juist die kennis ontbreekt in veel gevallen. We kunnen echter wel op alle niveau's kijken wat er gebeurt.

De mate waarin de erfelijke informatie van het DNA, vastgelegd in de bekende wenteltrap, wordt afgelezen tot RNA kunnen we op verschillende manieren bepalen.

Dat kan voor individuele genen maar ook in een zeer grootschalige vorm met behulp van microarrays. Deze techniek maakt het mogelijk om de RNA gehaltes van een zeer groot aantal genen, weergegeven door de rode en groene stipjes op deze dia, voor verschillende situaties met elkaar te vergelijken. Deze techniek kan bijvoorbeeld worden gebruikt voor vergelijking van gezonde en zieke levers, om zo te beoordelen welke genen in meerdere of juist in mindere mate worden afgelezen bij die bepaalde leverziekte. Hetzelfde geldt voor de gevormde eiwitten: we kunnen de hoeveelheid en eventuele modificaties van individuele eiwitten bepalen, maar ook dit kan op een veel grotere schaal. Hiervoor wordt veelal gebruik gemaakt van 2-dimensionale elektroforese, waarvan u op de dia een voorbeeld ziet, of van een serie van massaspectrometrische technieken, zoals momenteel door collega Vonk met collega's van de faculteit Wiskunde en Natuurwetenschappen wordt ontwikkeld. Tenslotte kunnen de concentraties van de verschillende tussen- en eindproducten worden gemeten in lichaamsvloeistoffen, weefsels en organen. Ook op dit gebied is sprake van ontwikkeling van technieken om gehele klassen van verbindingen in een enkel monster te meten: dit zouden we kunnen aanduiden als een zeer geavanceerde vorm van klinische chemie. Deze ontwikkelingen zijn gepaard gegaan met een uitbreiding van onze vocabulaire: de termen genomics/transcriptomics, proteomics en metabolomics zijn inmiddels volledig ingeburgerd.

Het leidt geen twijfel dat de ontwikkeling van deze technieken van groot belang is voor vele gebieden van onderzoek, en zeker voor dat van ons. Het moge dan ook duidelijk zijn dat ik initiatieven om te komen tot een facilitaire unit voor het doen van genomics en proteomics onderzoek binnen onze instelling van harte ondersteun.

We moeten ons echter blijven realiseren dat veranderingen in de gehaltes van RNA en/of eiwitten slechts in beperkte mate voorspellend zijn voor de werkelijk optredende veranderingen in de stofwisseling. Daarvoor zijn de netwerken van biochemische paden die we bestuderen veel te complex en vertonen ze een veel te grote mate van interactie en integratie. In de afgelopen jaren zijn echter talloze publikaties verschenen waarin het transcriptoom van organen of weefsels is gekarakteriseerd en deze karakterisering vervolgens is gebruikt als **de** weergave van het totale complexe systeem. Hierbij wordt er stilzwijgend van uitgegaan dat de gemeten parameters, veranderingen in RNA gehaltes, de werkelijke controle punten in het systeem weergeven. Deze aanname is in veel gevallen echter totaal onjuist. Ter verduidelijking een voorbeeld: het blijkt steeds weer dat de gevolgen voor de stofwisseling van het activeren dan wel het inactiveren van een bekend gen in de muis vrijwel onvoorspelbaar zijn. In veel gevallen is de uitkomst volledig tegengesteld aan de verwachting. Ik kan u niet vertellen hoeveel weddenschappen ik heb verloren met het verkeerd voorspellen van het fenotype van genetisch-gemodificeerde muizen – het komt in de buurt van een redelijk gevulde wijnkelder.

Ook moeten we ons realiseren dat de meting van product concentraties, metabolomics dus, geen informatie geeft over de achterliggende oorzaak van eventuele veranderingen: een verhoogde concentratie van suiker in het bloed kan net zo goed veroorzaakt worden door een verhoogde productie door de lever als door een verminderde opname in de weefsels.

Hoe kunnen we dan wel de informatie krijgen die we nodig hebben om te begrijpen wat precies fout gaat bij ziektes en hoe geneesmiddelen ingrijpen? Daarvoor zijn in de

afgelopen jaren in diverse centra, waaronder het onze, methoden ontwikkeld om de werkelijke flux van moleculen door metabole paden te meten onder het motto “meten is weten”. Ik zal u niet vermoeien met de technische achtergronden hiervan: het is voldoende als u weet dat we daarbij gebruik maken van moleculen die zijn gelabeld met onschadelijke, niet-radioactieve, stabiele isotopen die als het ware een vlaggetje vormen waaraan we de bewegingen van die moleculen door de cel of door het lichaam kunnen volgen. Deze benadering zou kunnen worden aangeduid als “Fluxomics” en verhoudt zich tot de andere takken van -omics als een videofilm tot een foto. Fluxomics is dynamisch. In alle “typisch-groninger” bescheidenheid: hier zijn wij erg goed in.

Ik zal dat illustreren aan de hand van studies die we hebben uitgevoerd om grip te krijgen op de interacties tussen de stofwisseling van suiker en van vet. Twee moleculen die centraal staan in de energiestofwisseling zijn het suikermolecuul Glucose en het verzadigde vetzuur Palmitinezuur, een veel voorkomend vetzuur in onze voeding. Beide moleculen zijn een bron van energie maar hebben totaal verschillende eigenschappen. Het is van het grootste belang dat de stofwisseling van beide energie dragers goed op elkaar wordt afgestemd. Het hormoon insuline speelt hierin een grote rol, maar tal van andere factoren zijn betrokken bij de fijn-regulatie. Glucose is goed oplosbaar in water en dus ook in bloed en is een vorm van snel-beschikbare energie. Sommige organen, waaronder de hersenen, zijn sterk afhankelijk van glucose en daarom is het essentieel dat de suikerconcentratie in het bloed altijd voldoende hoog blijft. Daarom slaat het lichaam in tijden van overmaat, dus na een maaltijd, de suiker die het niet direct nodig heeft op in de vorm van glycogeen. De opslagcapaciteit is echter beperkt en opgebouwde voorraden raken snel uitgeput. Het zou daarom efficiënt zijn als de energie van glucose zou kunnen worden opgeslagen in de vorm van vet. Vet, opgeslagen in de vorm van triglyceriden, is de meest geconcentreerde vorm van energie. Zoals u allemaal heel goed weet is de opslagcapaciteit van vet in ons lichaam in praktische zin onbeperkt. Vet is echter onoplosbaar in water en heeft daarom speciale structuren, de zogenaamde lipoproteïnen, nodig om van de ene kant van het lichaam naar de andere kant te geraken. Er zijn verschillende typen van deze lipoproteïnen, ieder met een eigen karakteristieke samenstelling en functie. Triglyceriden-rijke deeltjes worden door de darm gemaakt na een maaltijd om het voedingsvet naar spieren, vetweefsel en lever te transporteren. Daarnaast scheidt ook de lever dergelijke deeltjes uit, met name als we vasten. Er wordt per dag heel wat vet door ons lichaam getransporteerd: de regulering van dit transport is een belangrijk onderwerp van studie in ons laboratorium maar hierop zal ik vandaag niet ingaan.

Een cruciale vraag was lange tijd: zetten mensen glucose om in vet. Het logische antwoord: ja, natuurlijk. Als je veel suiker eet word je dik. Bovendien is aangetoond dat de benodigde enzymen in de lever, waar vet vooral wordt gemaakt, aanwezig zijn. Echter, uit fluxomics metingen in het begin van de jaren negentig bleek dat gezonde personen nauwelijks vet maken: minder dan 1 gram per dag, hetgeen in het niet valt bij onze dagelijkse inname die al gauw in de richting van 100 tot 150 gram gaat. Waarom worden we dan dik als we veel suiker eten? Dat komt omdat het lichaam liever suiker verbrandt en onder deze condities het vet spaart.

Wat **ons** vooral bezig houdt is de vraag wat er gebeurt met de interacties tussen suiker en vet als het systeem is verstoord tijdens ziekte. Glycogeen Stapeling Ziekte Type 1

is een ziektebeeld waarin dit zeker het geval is. Groningen heeft een lange historie in behandeling en onderzoek van deze aangeboren stofwisselingsziekte, geïnitieerd door professor Fernandes in de 70er jaren van de vorige eeuw. Na zijn emeritaat is het onderzoek voortgezet door Peter Smit en zijn metabole groep en de laatste jaren ben ik erbij betrokken geraakt.

Zoals de naam al zegt wordt glycogeen stapelingsziekte gekarakteriseerd door een sterke stapeling van glycogeen, met name in de lever. Deze dia geeft een sterk versimpelde weergave van het suikermetabolisme in de levercel. Na een maaltijd wordt glucose uit het bloed opgenomen en omgezet in glucose-6-fosfaat, een vorm van suiker die de cel niet kan verlaten. Het kan worden opgeslagen als glycogeen of worden afgebroken via het glycolytische pad om uiteindelijk in de citroenzuursyclus terecht te komen voor de levering van energie. Wanneer we vasten moet de lever glucose gaan produceren om de bloedconcentratie op peil te houden. Hiervoor heeft de lever twee mogelijkheden: het kan glucose-6-fosfaat maken uit aminozuren of melkzuur, de gluconeogenese, en het kan glycogeen mobiliseren. In beide gevallen moet, als de laatste stap, het glucose-6-fosfaat weer worden omgezet in glucose. Het is deze laatste stap die is verstoord in glycogeenstapelingsziekte, met als gevolg dat de plasmaglutucose spiegel gaat dalen tijdens vasten, het glycogeen gaat stapelen en de melkzuurconcentratie stijgt. Behandeling, zoals door professor Fernandes ontwikkeld, is gericht op het voorkomen van vasten door gebruik te maken van speciale voedingen en voedingswijzen. Dat is zo succesvol gebleken dat deze patienten nu vaak de volwassen leeftijd bereiken. Waar het mij op dit moment om gaat is het volgende: een aantal van kenmerken van dit ziektebeeld is direct voorspelbaar op grond van het achterliggende gendefect, nl. glycogeenstapeling in de lever, hypoglycemieën tijdens vasten en hoge melkzuurspiegels. Daarnaast zijn er echter een aantal zaken die niet zo voor de hand liggen en die met name mijn interesse hebben gewekt.

Deze patienten stapelen ook grote hoeveelheden vet in hun lever en hebben in het algemeen zeer hoge concentraties van triglyceriden, vet dus, en van cholesterol in hun bloed. Dit zijn beide belangrijke risikofactoren op het ontstaan van hart- en vaatziekten. Deze waarnemingen roepen onmiddellijk de volgende twee vragen op:

1. ontwikkelen deze patienten in een versnelde mate atherosclerose als gevolg van hun zeer ongunstige bloedvet profiel ?
2. waarom vertonen patienten met een defect in hun suikerstofwisseling zulke sterke afwijkingen in hun vetstofwisseling ?

Gezien de tijd wil ik niet diep op de eerste vraag ingaan. Het verrassende is dat deze patienten op volwassen leeftijd geen spoor van atherosclerose vertonen, zoals is gebleken uit een recent onderzoek in samenwerking met de Interne Geneeskunde. Zou het zo zijn dat het defect deze patienten een vorm van bescherming biedt en zo ja, hoe werkt dat dan en kunnen we dat gebruiken voor de ontwikkeling van therapie om atherosclerose te voorkomen? Dit zijn vragen waar we ons in de naaste toekomst mee bezig gaan houden en waarvoor we een muizenmodel van deze ziekte in huis hebben gehaald.

Over de tweede vraag, waarom deze patienten vet stapelen, kan ik meer zeggen en daarvoor gaan we even terug naar het schema. Zoals gezegd kunnen mensen glucose omzetten in vet. Hiertoe moet het suikermolecuul eerst worden omgezet in azijnzuur, de universele bouwsteen die als grondstof kan dienen voor de aanmaak van zowel

vetzuren als cholesterol. De vraag is dus: maken patienten met glycogeenstapelingsziekte meer vet en meer cholesterol? Deze vraag is recent beantwoordt door Robert Bandsma in ons laboratorium, die hiervoor gebruik maakte van een fluxomics benadering waarin hij de azijnzuurpool van patienten en gezonde vrijwilligers merkte met stabiel gelabelde moleculen. Dit stelde hem in staat de synthese en vet en cholesterol direct te meten. Het antwoord was extreem duidelijk

Patienten met glycogeenstapelingsziekte die, zoals uit de tabel blijkt, inderdaad zeer sterk verhoogde plasmaspiegels van triglyceriden en cholesterol vertonen, maken enorme hoeveelheden vet en cholesterol in vergelijking met gezonde proefpersonen.

Dus: een geïsoleerd defect van de suikerstofwisseling heeft een enorm effect op de vetstofwisseling. De volgende vraag is natuurlijk: hoe kan dat? De aanmaak van vetzuren en van cholesterol verloopt via een groot aantal stappen die door een serie van verschillende enzymen worden gekatalyseerd. Weet de cel dat dat deze machinerie moet worden aangezet en zo ja, hoe weet de cel dat, of is het zo dat de machinerie altijd aanwezig is en is dus het verhoogde aanbod van azijnzuur bepalend voor de mate waarin vet en cholesterol worden gemaakt. Deze vragen kunnen we niet beantwoorden met studies in mensen en hiervoor zijn we aangewezen op proefdieronderzoek. Voor dit inmiddels gepubliceerde onderzoek hebben we gebruik gemaakt van een farmacologische remmer van het glucose-6-fosfatase enzym. Deze remmer is gedurende een aantal uren geïnfundeed in ratten. Het bleek dat we met deze remmer het fenotype van een patient met glycogeen stapelingsziekte acuut konden induceren: stapeling van glycogeen en vet in de lever, verminderde glucose productie door de lever en een verhoogde intracellulaire concentratie van het glucose-6-fosfaat. Fluxomics liet zien dat de glucose productie door de lever sterk was geremd maar dat verrassenderwijs de gluconeogenese gewoon doordenderde. Het nieuw gevormde glucose-6-fosfaat werd voor een groot deel opgeslagen als glycogeen of gelijk weer afgebroken en ingebouwd in vet.

De tijd laat het niet toe deze experimenten in detail met u te bespreken en ik zal me beperken tot de belangrijkste conclusie: het blijkt dat de levercel een sensor heeft die registreert dat de concentratie van glucose-6-fosfaat of een metaboliet hiervan, het xylitol-5-fosfaat, in de cel stijgt.

Deze sensor, waarvan wij denken dat het een transcriptiefactor is die luistert naar de prachtige naam Carbohydrate Response Element Binding Protein (of te wel: Koolhydraat Respons Element Bindend Eiwit), is in staat de genen die coderen voor belangrijke enzymen in de vetsynthese aan te zetten. De RNA gehaltes van deze genen stijgen spectaculair binnen enkele uren na start van de remming. Hierdoor is de cel in staat om de grote hoeveelheid azijnzuur die wordt gevormd weg te werken en op te slaan in vet. Dus: remming van glucose metabolisme heeft een sterke invloed op de expressie van genen betrokken bij de aanmaak van vet door de aanwezigheid van een specifieke sensor.

Dit “sensor principe” blijkt niet alleen van toepassing te zijn in het glucose metabolisme, maar is in feite een algemeen principe in de sturing van stofwisseling. In de afgelopen paar jaar is gebleken dat veel macro- en micronutrienten die we via onze voeding binnen krijgen, en een aantal metabolieten daarvan, in staat zijn hun eigen stofwisseling te sturen via beïnvloeding van het genoom. Voeding levert dus niet alleen energie en bouwstenen maar verandert ook de expressie van onze genen. Het gezegde “je bent wat je eet” komt hierdoor in een geheel ander daglicht te staan.

Het systeem werkt via een ingenieus systeem van DNA-bindende eiwitjes, zogenaamde transcriptiefactoren, die in staat zijn de expressie van genen te moduleren wanneer ze worden geactiveerd door een specifiek molecuul, bijvoorbeeld een vetzuur of een vitamine. Als algemeen principe geldt dat een door een specifiek molecuul geactiveerde transcriptie factor juist die genen aanzet die ervoor kunnen zorgen dat de concentratie van dat molecuul in de cel wordt verlaagd. Dat kan door activeren van het metabolisme of van het transport of, zoals in de meeste gevallen, van beide.

Voor ons onderzoek is een aantal van deze transcriptie factoren van groot belang. De transcriptie factoren worden aangeduid met afkortingen: ik zal u de volledige namen besparen. Ze behoren allen tot de superfamilie van nucleaire receptoren, ook wel nucleaire hormoon receptoren genoemd om dat ze qua werking grote overeenkomst vertonen met de receptoren die de werking van steroid hormonen medieren. Het is goed om te weten dat dit slechts een topje van de ijsberg is. Er zijn veel meer transcriptie factoren bekend die tot deze superfamilie behoren: van een groot deel weten we nog niet eens wat de natuurlijke ligand is. Deze worden de “orphan” of wees-receptoren genoemd. Voor degene die op deze dia staan zijn inmiddels adoptieouders gevonden en zij hebben dus het weeshuis verlaten.

Op dit moment gaat onze interesse vooral uit naar de sensoren voor vetzuren, voor cholesterol metabolieten als oxysterolen en galzouten en voor vitamine A.

De nucleaire receptoren zelf hebben in veel gevallen een vrij specifiek verdelingspatroon over het lichaam. Zo komt PPAR α voornamelijk voor in lever en spierweefsel en PPAR γ vooral in vet: op deze manier kunnen vetzuren verschillende effecten hebben op de stofwisseling in verschillende weefsels en organen.

Ik wil het sensor principe nader bespreken voor het galzout-FXR systeem. Dit geeft mij eindelijk de kans om over galzouten te spreken: deze moleculen zijn al jaren lang onderwerp van onderzoek in ons laboratorium omdat ze van eminent belang zijn voor de vorming van gal door de lever en in de regulering van vet en cholesterolstofwisseling.

Ik begin bij het begin. Galzouten worden in de lever gevormd uit cholesterol. Cholesterol staat in een kwaad daglicht omdat een verhoogde cholesterol spiegel in het bloed het risico op het ontstaan van hart-en vaatziekten sterk verhoogd. Dit geldt vooral voor het zogenaamde LDL cholesterol of het “slechte” cholesterol. Aan de andere kant: ons lichaam kan niet zonder cholesterol omdat het een belangrijke bouwsteen is van onze celmembranen en de grondstof is van een groot aantal hormonen. Daarom maakt het lichaam zelf relatief grote hoeveelheden cholesterol aan, vooral tijdens de periode waarin groei en ontwikkeling optreedt. Aangeboren afwijkingen in het cholesterol synthese pad zijn niet verenigbaar met het leven of leiden tot ernstige afwijkingen, afhankelijk van de aard van het onderliggende defect. In een recente fluxomics studie hebben wij vastgesteld dat pasgeboren babies op gewichtsbasis 3 a 4 keer zoveel cholesterol produceren dan volwassenen om aan de behoeftes voor groei en ontwikkeling te kunnen voldoen. Voor volwassenen op een gemiddeld Westers dieet geldt nog steeds dat de hoeveelheid cholesterol die door het lichaam wordt aangemaakt 2 a 3 keer zo groot is als de hoeveelheid die via de voeding wordt opgenomen. We maken ongeveer een halve gram cholesterol per dag

en via de voeding komt daar nog ongeveer 200 milligram bij. Omdat volwassenen worden geacht niet meer te groeien, moet het lichaam per dag evenveel cholesterol zien kwijt te raken, omdat anders ophoping in weefsels en in bloed op zal gaan treden. De omzetting van cholesterol in galzouten is hierbij een belangrijke stap: Tijdens het galzout synthese proces wordt het zeer wateronoplosbare cholesterol molecuul via een groot aantal stappen omgezet in een wateroplosbaar en dus veel gemakkelijker te transporteren galzout molecuul. Galzouten zijn echter niet alleen afbraakproducten van cholesterol: ze hebben een aantal zeer belangrijke functies in ons lichaam.

Na vorming in de lever worden galzouten uitgescheiden in de darm. Door hun specifieke eigenschappen zijn ze in staat voedingsvetten in oplossing te brengen, een proces dat essentieel is voor de absorptie van voedingsvetten en vetoplosbare vitamines. Galzouten werken als een soort van zeep – de werking van het vroeger veel gebruikte osseagalzeep berust inderdaad op de aanwezigheid van galzouten. Na hun werking in de darm wordt een groot deel van de galzouten geabsorbeerd en terug getransporteerd naar de lever: een klein deel gaat verloren via de feces en dit deel wordt weer gecompenseerd door aanmaak van nieuwe galzouten in de lever. Op deze manier raakt ons lichaam per dag ongeveer een halve gram cholesterol kwijt. In een gezond lichaam zijn de processen van cholesterol synthese, cholesterol absorptie uit de darm en galzout synthese aan elkaar gekoppeld via een aantal strikt gereguleerde systemen. Verstoring van deze koppeling heeft vaak direct meetbare gevolgen: dit blijkt uit het feit dat aangeboren afwijkingen in de galzoutsynthese vrijwel altijd gepaard gaan met sterke verhogingen van cholesterol spiegels in het bloed.

Problemen van een andere orde treden op bij cholestatische leverziekten. Dit zijn ziekten waarbij om een of andere reden de afvloed van gal van de lever naar de darm is verstoord. In deze situatie kan ophoping van galzouten in cellen op treden, met name in de cellen van de lever. Dit is een gevaarlijke situatie omdat galzouten, op grond van hun zeep-achtige eigenschappen, de cellen beschadigen als hun intracellulaire concentraties te hoog worden. Het FXR systeem zal op dat moment worden ingeschakeld in een poging om de intracellulaire concentraties van galzouten te verlagen. Dat gebeurt op een aantal manieren.

Galzouten worden door de levercellen uit het poortaderbloed opgenomen via een transportsysteem, NTCP genoemd. Galzouten worden, zoals gezegd, in de levercel ook nieuw-gemaakt uit cholesterol. Vervolgens worden de galzouten via het transporteiwit BSEP de gal ingepompt onder verbruik van ATP. Wanneer de galzoutconcentraties in de cel stijgen, om welke reden dan ook, treedt een FXR-gecontroleerde beschermingsreactie in werking.

Galzouten activeren de FXR receptor in de celkern en de geactiveerde receptor remt de expressie van genen die zijn betrokken bij opname en synthese. Daarnaast verhoogd het de expressie van de export pomp BSEP.

Bovendien worden systemen geactiveerd die de galzouten omzetten in minder-toxische verbindingen, de zogenaamde fase II reacties, en worden transporters geïnduceerd die deze verbindingen de cel uitpompen. Het netto resultaat is dat de intracellulaire galzout concentratie wordt verlaagd.

Beïnvloeding van dit systeem middels farmaca, bijvoorbeeld synthetische FXR agonisten, zou mogelijk een bijdrage kunnen leveren in de behandeling van bepaalde patiënten met cholestatische leverziekten. Wij gaan deze mogelijkheden in de komende jaren nader onderzoeken.

Een belangrijk proefdier model voor dit type onderzoek is de zogenaamde FXR knock-out muis, een muis waarin het gen dat codeert voor het FXR eiwit via genetische manipulatie is uitgeschakeld. Muizen waarin een bepaalde gen is “uitgeknoocked” of juist tot overexpressie is gebracht zijn zeer belangrijk voor ons onderzoek. Met de FXR knock-out muis is het mogelijk de specifieke rol van FXR in de processen die we bestuderen te ontrafelen. Een eerste studie uitgevoerd met deze muis is twee weken geleden voor publicatie geaccepteerd en is inmiddels op het Internet te vinden.

Zo als ik al eerder memoreerde: het fenotype van knock-out muizen is vaak verrassend en dat was ook deze keer het geval. Bij analyse van het plasma lipiden profiel van deze muis bleek dat de concentratie van het “goede cholesterol” dat beschermt tegen het ontstaan van hart- en vaatziekten, of te wel het HDL cholesterol, sterk te zijn toegenomen. Bij nader onderzoek, uitgevoerd in samenwerking met de groep van Bart Staels in Lille, bleek inderdaad dat FXR betrokken is bij de regulatie van plasma HDL spiegels, zowel in de muis als in de mens. Met steun van de Nederlandse Hartstichting bestuderen wij nu of FXR en daaraan gerelateerde nucleaire receptoren kunnen dienen als farmacologische targets voor HDL - verhogende therapieën.

Nu hoor ik een aantal van U al een tijdje denken: waarom praat die man toch steeds over atherosclerose: zijn leeropdracht is toch “ontwikkeling en regulatie van lever en darm functie”. Wat dit punt betreft zou ik me willen aansluiten bij mijn gewaardeerde collega Roger Davis.

“Atherosclerosis is a liver disease of the heart”

waarmee hij bedoelt dat een aantal zeer prominente risicofactoren op het ontstaan van atherosclerose, namelijk verhoogde spiegels van het LDL of slechte cholesterol, verlaagde spiegels van het goede HDL cholesterol en een verhoogd triglyceriden of “vet” gehalte in het bloed hun oorsprong hebben in een verstoorde stofwisseling van cholesterol en vet in de lever. Ook wordt de rol van atherogene, triglyceriden-bevattende lipoproteïnen die afkomstig zijn van de darm in het ontstaan van atherosclerose steeds duidelijker. Bovendien blijkt uit recent onderzoek, uitgevoerd in samenwerking met Bert Groen uit Amsterdam en gefinancierd door de Nederlandse Hartstichting en ZonMW, dat de darm van groot belang is voor directe verwijdering van overmatig cholesterol uit het lichaam. De resultaten van dit laatste onderzoek zullen dit najaar op het congres van de American Heart Association worden gepresenteerd.

Ik kan me ook voorstellen dat sommigen van u denken: hij werkt toch bij Kindergeneeskunde en kinderen hebben toch nog geen atherosclerose? Op dit punt zal ik kort ingaan. Het zal u niet zijn ontgaan dat in onze Westerse wereld de incidentie van overgewicht en daaraan gerelateerde metabole stoornissen epidemische vormen begint aan te nemen.

We zien ook een sterke toename van overgewicht bij kinderen: dat is ook in de niet-wetenschappelijke pers breed uitgemeten. Dit plaatje verscheen in een Duits tijdschrift en toont de incidentie van ziekelijk overgewicht bij kinderen in de leeftijd van 7 tot 14 jaar in verschillende Europese landen. De conclusie van dit artikel was dat het met het overgewicht in Duitse kinderen eigenlijk wel meevalt. Die conclusie deel ik uiteraard niet: de getallen zijn schrikbarend.

Overgewicht op kinderleeftijd leidt vrijwel altijd tot overgewicht op volwassen leeftijd. De impact hiervan op het gezondheidssysteem zal enorm zijn in de komende jaren, want overgewicht is sterk geassocieerd met stofwisselingsstoornissen met een hoge morbiditeit en mortaliteit.

De combinatie van overgewicht, insuline resistentie, hypertensie en hyperlipidemie wordt vaak aangeduid als het Metabool Syndroom of Syndroom X. De hyperlipidemie die is geassocieerd met deze conditie wordt gekarakteriseerd door verhoogde concentraties van vrije vetzuren en triglyceriden, een laag gehalte aan HDL cholesterol en de aanwezigheid van zeer atherogene kleine LDL deeltjes. Dit zijn allemaal risicofactoren op het ontstaan van hart- en vaatziekten, verreweg de belangrijkste doodsoorzaak in ons deel van de wereld. Gezien de snelheid waarmee de epidemie om zich heen grijpt is het duidelijk dat omgevingsfactoren, zoals voedingsgewoonten en lichamelijke inactiviteit, hierin een grote rol spelen. Enigzins cynisch gezien het feit dat een groot deel van de wereldbevolking nog steeds te kampen heeft met de gevolgen van ondervoeding, moet en wordt momenteel veel geld en energie geïnvesteerd in ontwikkeling van nieuwe behandelingsmethoden voor deze welvaartsziekten. Echter, gezien de groeiende omvang van het probleem is het essentieel dat in de komende jaren veel meer aandacht aan preventie wordt besteedt. Overheidprogramma's gericht op vergroting van de publieke bewustwording, veranderingen in voedingspatronen en toename van lichamelijke activiteit zijn hierbij van groot belang. De vraag is of dit voldoende zal zijn en gezien de globale ontwikkelingen ben ik daar vrij pessimistisch over. Mijns inziens is het de hoogste tijd om goed na te denken over meer effectievere wijzen van preventie. Er zijn goede redenen om aan te nemen dat de vroege ontwikkelingsperiode van een kind hiervoor mogelijkheden biedt. Aanwijzingen daarvoor kwamen aanvankelijk vooral uit epidemiologische studies. Een inmiddels klassiek plaatje laat zien dat er een relatie bestaat tussen het geboortegewicht van kinderen en de sterfte als gevolg van hart- en vaatziekten op volwassen leeftijd in de Engelse populatie.

Zoals u ziet neemt de sterfte af met toenemend geboortegewicht in mannen en in vrouwen: sterfte neemt weer toe met een zeer hoog geboorte gewicht, mogelijk als gevolg van diabetes in de moeder hoewel daar geen bewijs voor is. Een dergelijke relatie is in meerdere studies gevonden en het blijkt dat deze relatie geldt voor babies die te klein waren voor hun leeftijd en niet omdat ze te vroeg waren geboren. Vergelijkbare relaties zijn gevonden tussen geboorte gewicht en bloeddruk, plasma cholesterol concentraties, insuline gevoeligheid, en het voorkomen van type II diabetes op latere leeftijd, allemaal risicofactoren op het ontstaan van hart- en vaatziekten. Er zijn dus aanwijzingen dat een verminderde groei voor de geboorte, waarschijnlijk veroorzaakt door een gelimiteerde aanvoer van nutrienten of zuurstof, het risico op het ontstaan van hart- en vaatziekten op volwassen leeftijd doet toenemen. Er zijn ook aanwijzingen dat juist een zeer snelle inhaalgroei van te kleine babies onmiddellijk na de geboorte hiervoor bepalend is. De mechanismen die hieraan ten

grondslag liggen zijn echter nog volledig onbekend. Wij hebben daar een aantal ideeën over ontwikkeld die staan samengevat op de volgende dia

Ik realiseer me dat dit een ingewikkeld plaatje is, maar ik zal u er al sprekend doorheen leiden.

Het is natuurlijk mogelijk dat genetische factoren bijdragen, zoals aan de rechterkant van het schema staat weergegeven, bijvoorbeeld genen die de gevoeligheid van weefsels voor insuline bepalen. Hierbij kan echter worden opgemerkt dat de zoektocht naar kandidaat genen voor complexe ziekten als obesitas en type II diabetes tot op heden niet bijster succesvol is geweest. Bovendien blijkt het relatief eenvoudig om in genetisch identieke proefdieren permanente verstoringen in de stofwisseling te induceren door experimentele manipulaties in de vroege ontwikkeling, dus voor of onmiddellijk na de geboorte. Zonder verder in details te treden denk ik te kunnen stellen dat een grote hoeveelheid informatie is gegenereerd die aangeeft dat er kritische perioden in de ontwikkeling zijn aan te geven waarin de Sturing van Stofwisseling voor de rest van het leven wordt vastgelegd. Op grond van wat wij in de afgelopen jaren hebben geleerd en gesteund door een op dit moment nog beperkte hoeveelheid experimentele gegevens, hebben wij gepostuleerd dat een aantal van de nucleaire receptoren waarover ik eerder heb gesproken hierin een rol zouden kunnen spelen. Als voorbeeld staan in paars de receptoren voor vetzuren en oxysterolen weergegeven, maar er zijn ongetwijfeld meer. Permanente veranderingen in de expressie of de activiteit van deze receptoren als gevolg van gebeurtenissen voor of vlak na de geboorte geeft aanleiding tot een vorm van “metabole programmering” die de gevoeligheid van het individu tot de ontwikkeling van chronische ziekten op volwassen leeftijd bepaald. In combinatie met ongunstige omgevingsfactoren, zoals hoge inname van energierijke voeding en te weinig beweging, zou dit het risico op het ontstaan van diabetes en hart- en vaatziekten doen toenemen. Deze hypothese zullen wij in de komende jaren toetsen, in proefdiermodellen en in mensen, in samenwerking met de onderzoeksgroep van Sauerwein in Amsterdam.

Indien onze vermoedens juist blijken te zijn, zou hier een de basis kunnen liggen voor ontwikkeling van preventieve strategieën gebaseerd op interventies op zeer jonge leeftijd – de toekomst zal het leren.

Met deze blik op de toekomst, wil ik mijn beschrijving van onze onderzoeksactiviteiten afsluiten.

Over patientenzorg: het laboratorium kindergeneeskunde is verantwoordelijk voor de diagnostiek van aangeboren stofwisselingsziekten en dient als zodanig als kenniscentrum voor de noordelijke regio. Deze rol dient de komende jaren verder te worden uitgebouwd. Ook binnen de patientenzorg is sprake van een groot aantal nieuwe ontwikkelingen, in belangrijke mate geïnduceerd door technische ontwikkelingen op het gebied van analytische apparatuur. Als voorbeeld hiervan noem ik de LC-MS, een speciaal soort massaspectrometer die in de afgelopen maand in ons laboratorium is geplaatst.

Deze massaspectrometer, gefinancierd door ZonMW ten behoeve van een door Dirkjan Reijngoud en Peter Smit opgezet doelmatigheidsproject, zal worden ingezet om na te gaan of landelijke screening op een erfelijke afwijking in de vetverbranding zinvol is. Hiertoe zullen in de komende drie jaar de hielprikjes van pasgeboren

baby's, nu al gebruikt voor screening op fenyلكetonurie en een aantal endocrinologische afwijkingen, worden onderzocht op het voorkomen van specifieke metabolieten die de aanwezigheid van deze afwijking aangeven.

Zoals gezegd tijdens mijn inleidende woorden en wat hopelijk ook duidelijk is geworden uit de besproken voorbeelden, ben ik van mening dat de combinatie van patientenzorg en onderzoek voor beide disciplines voordelen biedt, waardoor het geheel groter wordt dan de som der delen. Ruim 3 jaar geleden is er voor gekozen om het patientenzorg gedeelte van ons laboratorium, lokaal bekend als laboratorium Metabole Ziekten, als zelfsturende unit binnen het laboratoriumcentrum van het AZG te laten functioneren in nauwe samenhang met het RuG laboratorium van de disciplinegroep Kindergeneeskunde. Ik denk te kunnen stellen dat is een goede keuze is geweest.

In dit verband noem ik ook de samenwerking, die als het ware natuurlijk is ontstaan met ons “ buurlab”, het laboratorium Bijzondere Bepalingen van het laboratoriumcentrum onder leiding van Ido Kema. De daar aanwezige analytische kennis en kunde is van zeer groot belang geweest voor ons onderzoek in diervormen van de erfelijke stofwisselingsziekten. Ik ga er van uit dat we deze samenwerking in de komende jaren verder zullen uitbouwen.

Over onderwijs: In de afgelopen jaren zijn de biochemie en daaraan verwante vakken als onderwerp vrijwel geheel uit het curriculum van studenten in de Medische Wetenschappen verdwenen. In de eerste jaren van hun studie is hun blootstelling aan onderwerpen van deze aard geheel afhankelijk van het vakgebied cq. de interesse sfeer van hun mentoren en tutoren. Is dat erg ? Met andere woorden, kan iemand een goede dokter worden met een beperkte kennis van de biochemie en aanverwante gebieden ? Mijn antwoord daarop is: vast wel, daar maak ik me geen zorgen over. Maar zijn dit de mensen die het vakgebied der Medische Wetenschappen in de toekomst verder gaan brengen? Vast en zeker niet ! Hiervoor stel ik mijn hoop op diegenen die tijdens hun opleiding de motivatie en energie opbrengen om hun wetenschappelijke kennis, op welk gebied dan ook, te verdiepen, bijvoorbeeld door deel te nemen aan initiatieven zoals de Junior Scientific Master Class. Het moge duidelijk zijn dat ik deze en andere vormen van wetenschappelijke ontplooiing van medische studenten altijd van harte heb ondersteund en dat ook in de toekomst zal blijven doen. Een aantal van deze studenten heeft de weg naar ons laboratorium gevonden en ik ben onder de indruk van de inzet en gedrevenheid waarmee ze, naast hun gewone studie belasting, aan de verschillende projecten werken. Enkelen van hen hebben inmiddels ook de volgende stap gezet en volgen het pad van een gecombineerd promotie-opleidingstraject.

Tot zover het inhoudelijke deel van deze oratie. Het was voor mij onmogelijk om alle activiteiten van ons laboratorium de aandacht te geven die zij eigenlijk wel verdienen. Degene die is geïnteresseerd in het volledige palet van onze bezigheden verwijs ik graag naar onze homepage www.LabPediatricsRug.nl . Ook de tekst van deze oratie (met plaatjes!) is hier binnenkort te vinden.

[Inhoud van de pagina](#)

[Sectie menu](#)

[Hoofd menu](#)

[Associatieve links](#)

RuG

Rijksuniversiteit Groningen

[Taalvoorkeur](#) **Universitair Medisch Centrum Groningen** [drempels.weg](#) | [site-info](#) | [contact](#) | [login](#)

[Geavanceerd zoeken](#)

Hoofdmenu:

Informatie voor...

- [Studenten](#)
- [Medewerkers](#)
- [Postdocs en Senior Onderzoekers](#)
- [Promovendi](#)
- [Alumni](#)
- [Studiekeizers](#)

Informatie voor...

Nieuws

- [UMCG nieuws](#)
- [Promoties en Oraties UMCG](#) 
- [RUG nieuws](#) 
- [Polsslag](#) 
- [Triakel](#) 
- [Universiteitskrant \(UK\)](#) 

Nieuws

Onderwijs

- [Opleidingen](#)
- [G2010](#)
- [Onderwijsinstituut](#)
- [Centrum Innovatie Onderzoek Medisch Onderwijs \(CIOMO\)](#)
- [Internationalisering](#)
- [NESTOR, de elektronische leeromgeving](#)

[Ga direct naar....](#)

[Onderwijs](#)

Onderzoek

- [Over onderzoek](#)
- [Graduate Schools](#)
- [Interfacultaire Instituten](#)
- [Bureau Onderzoek](#)
- [Financieringsmogelijkheden](#)
- [Faciliteiten en centra](#)
- [Internationale projecten](#)
- [Commissies](#)
- [UMCG Publicaties](#)
- [Wetenschapswinkel](#)

[Onderzoek](#)

Patiëntenzorg

- [Patiëntenzorg](#) 

[Patiëntenzorg](#)

[Faculteit](#)

Faculteit

- [Faculteitsbureau](#)
- [Bestuur en commissies](#)
- [Diensten & voorzieningen](#)
- [Disciplinegroepen](#)
- [Adresgegevens en openingstijden](#)

[Faculteit](#)

Bibliotheek

- [Welkom](#)
- [Nieuws](#)
- [Informatie](#) 

[Dienstverlening](#) 

- [Collectie](#) 
- [Elektronische collectie](#) 
- [Cursussen](#) 
- [Instructie/Handleidingen](#) 
- [Vraag & verzoek](#) 

[Bibliotheek](#)

Vacatures

- [Algemene informatie](#)
- [Vacatures bij het UMCG](#) 
- [Vacatures bij de Rijksuniversiteit Groningen](#) 
- [Academic Transfer](#)
- [Noorderlink](#)
- [UMCG Tenure Track: loopbaanperspectief voor onderzoekstalent](#)

[Vacatures](#)

[Home RUG](#) → [Home UMCG](#) → [Faculteit](#) → [Disciplinegroepen](#) → [Kindergeneeskunde](#) → [Liver, Digestive and Metabolic Diseases](#)

Inhoud van de pagina:

english

Liver, Digestive and Metabolic Diseases

Huidige
sectie:

**Liver,
Digestive
and
Metabolic
Diseases**

Sectiemenu:

[Liver,
Digestive and
Metabolic
Diseases](#) [!]
[News](#) [!]
[Research
Programme](#)
[!]

Associatieve links:

[UMCG Nieuwsrubriek](#)
[!] 

[Scientific Staff \[!\]](#)
[MD/PhD students and Postdoc's \[!\]](#)
[Technicians and Administrative personnel \[!\]](#)
[Collaborations \[!\]](#)
[Congress-contributions \[!\]](#)
[Recent Theses \[!\]](#)
[Vacancies \[!\]](#)
[Beatrix Children's Hospital, UMCG \[!\]](#)
[How to find us \[!\]](#)

[Printversie](#)



Personnel Lab Pediatrics

Name	Function	Telephone +31(0)50 -	Contact
Prof. Dr. F. Kuipers	Head	363 2669	f.kuipers
P.G. Rijpaard	Manager	361 4004	p.g.rijpaard
H. Rozema-Haaksema	Secretariat	363 2879	j.h.rozema-haaksema

Visiting adress	Mailing adress
Hanzeplein 1, 9713 EZ Groningen, Lab: CMC IV/V 2nd floor	Hanzeplein 1, Postbus 30.001, 9700 RB Groningen, CMC IV/V 2nd Floor

Laatst gewijzigd: 19 juli 2006 14:36

[Home RUG](#) → [Home UMCG](#) → [Faculteit](#) → [Disciplinegroepen](#) → [Kindergeneeskunde](#) → [Liver, Digestive and Metabolic Diseases](#)



[Kindergeneeskunde](#)

Go directly to:

[Pub-Med](#)

[OMIM](#)

[Blast](#)

[Enzyme Diagnostics \[!\]](#)

[Online Journals \[!\]](#)

[Link Collection \[!\]](#)

[The Biochemical Pathway Page \[!\]](#)

[Realtime Primer Data-list Pediatrics UMCG \[!\]](#)

[GUIDE - Graduate School for Drug Exploration](#)

[Naar boven](#)

[Inhoud van de pagina](#)

[Sectie menu](#)

[Hoofd menu](#)

[Associatieve links](#)

RuG

Rijksuniversiteit Groningen

Universitair Medisch Centrum Groningen

[drempels](#)

[weg](#)

[Geavanceerd zoeken](#)

[site-info](#)

[| contact](#)

[| login](#)

[Taalvoorkeur](#)

Hoofdmenu:

Informatie voor...

- [Studenten](#)
- [Medewerkers](#)
- [Postdocs en Senior Onderzoekers](#)
- [Promovendi](#)
- [Alumni](#)
- [Studiekeizers](#)

[Informatie voor...](#)

Nieuws

- [UMCG nieuws](#)
- [Promoties en Oraties UMCG](#) 
- [RUG nieuws](#) 
- [Polsslag](#) 
-

[Triakel](#) 

- [Universiteitskrant \(UK\)](#) 

Nieuws

Onderwijs

- [Opleidingen](#)
- [G2010](#)
- [Onderwijsinstituut](#)
- [Centrum Innovatie Onderzoek Medisch Onderwijs \(CIOMO\)](#)
- [Internationalisering](#)
- [NESTOR, de elektronische leeromgeving](#)
- [Ga direct naar....](#)

Onderwijs

Onderzoek

- [Over onderzoek](#)
- [Graduate Schools](#)
- [Interfacultaire Instituten](#)
- [Bureau Onderzoek](#)
- [Financieringsmogelijkheden](#)
- [Faciliteiten en centra](#)
- [Internationale projecten](#)
-

[Commissies](#)

- [UMCG Publicaties](#)
- [Wetenschapswinkel](#)

Onderzoek

Patiëntenzorg

- [Patiëntenzorg](#) 

Patiëntenzorg

Faculteit

- [Faculteitsbureau](#)
- [Bestuur en commissies](#)
- [Diensten & voorzieningen](#)
- [Disciplinegroepen](#)
- [Adresgegevens en openingstijden](#)

Faculteit

Bibliotheek

- [Welkom](#)
- [Nieuws](#)
- [Informatie](#) 
- [Dienstverlening](#) 
- [Collectie](#) 
-

[Elektronische collectie](#) 

- [Cursussen](#) 

- [Instructie/Handleidingen](#) 

- [Vraag & verzoek](#) 

[Bibliotheek](#)

[Vacatures](#)

- [Algemene informatie](#)

- [Vacatures bij het UMCG](#) 

- [Vacatures bij de Rijksuniversiteit Groningen](#) 

- [Academic Transfer](#)

- [Noorderlink](#)

- [UMCG Tenure Track: loopbaanperspectief voor onderzoekstalent](#)

[Vacatures](#)

[Home RUG](#)→[Home UMCG](#)→[Informatie voor...](#)→[Medewerkers](#)

Inhoud van de pagina:

[english](#) | nederlands

Informatie voor medewerkers

Voor medewerkers van UMCG

In het linkermenu vindt u informatie voor facultaire medewerkers van het UMCG.

Hieronder vindt u een lijst met belangrijke en/of veel bezochte pagina's door medewerkers:

- [P&O](#)
- [Nestor-support](#)
- [ICT-support](#)
- [Richtlijn computergebruik](#)
[UMCG](#) (faculteit)
- [Werken in het UMCG](#) 
- [UMCG-intranet](#) 
- [Reorganisatie FMW](#)

Medezeggenschap in Sector F

Met de start van het UMCG op 1 januari 2005 is er veel veranderd, ook in de 'facultaire' medezeggenschap. De faculteitsraad is opgeheven. In plaats daarvan is de O&O-raad gekomen, bestaande uit studenten en OR-leden. De O&O-raad gaat echter alleen over onderwijs- en onderzoek (sbeleid). De medezeggenschap over personeelsbeleid, arbeidsomstandigheden en organisatie-veranderingen ligt thans formeel bij de Ondernemingsraad van het UMCG. Nu het UMCG gedecentraliseerd wordt in sectoren, gaat ook de OR deze taken en bevoegdheden decentraliseren. Uiteindelijk gaan Onderdeel Commissies dit van de OR overnemen.

[Lees het hele nieuwsbericht](#)

Intranetsite project 'Nieuwe organisatie UMCG' online

De intranetsite van het project 'Nieuwe organisatie UMCG' is vernieuwd en aangepast. Op de site vindt u actuele informatie over onder andere de voortgang van de projectgroep en de werkgroepen. Ook kunt u presentaties downloaden en rapportages van de werkgroepen bekijken.

Huidige sectie:

Medewerkers

Sectiemenu:

[Onderwijsinstituut](#)

[Faculteitsbureau](#)

[Diensten & voorzieningen](#)

[UMCG Tenure Track:
loopbaanperspectief voor
onderzoekstalent](#)

[Printversie](#)

Als u vragen hebt naar aanleiding van de site of informatie die hierop staat, kunt u contact opnemen met de projectorganisatie, telefoon (050) 361 20 04.

U kunt de site vinden op het UMCG-intranet (UMCG organisatie – project Nieuwe organisatie UMCG), waar u via <http://intranet.med.rug.nl> inlogt met uw eigen netwerkaccountnaam/password.

Associatieve links:


Opmerkingenformulier

[Opmerkingenformulier](#)

Reorganisatie FMW

Medewerkers van de Faculteit der Medische Wetenschappen worden per 1 januari 2007 ondergebracht in de CAO-Academische Ziekenhuizen (CAO-AZ). Daardoor zal de RUG-aanstelling van deze medewerkers worden omgezet naar een AZG-dienstverband binnen het UMCG. Deze verandering is een formele reorganisatie. Meer en actuele informatie over deze reorganisatie vindt u onder Faculteitsbureau in het linker keuzemenu of via de link reorganisatie FMW boven aan deze pagina.

UMCG-intranet ook beschikbaar voor facultaire medewerkers



Het UMCG-intranet is nu ook beschikbaar voor de facultaire medewerkers van het UMCG. U kunt het UMCG-intranet bekijken via <http://intranet.med.rug.nl> . U logt in met uw netwerkkaccountnaam/password.

Toegangen binnen het UMCG-intranet, waarop ingelogd moet worden, zijn nog niet beschikbaar. Daarbij krijgt u dus een foutmelding. Bij overige problemen of vragen kunt u contact opnemen met de helpdesk van ICT-Support, telefoon (363) 75 00 of e-mail: 7500@med.rug.nl.

ICT-Support neemt actief deel aan de UMCG-vorming in goede samenwerking met ICT van RUG en van UMCG (AZG). Wij willen u graag van deze ontwikkelingen op de hoogte houden. Voor vragen of meer informatie kunt u contact opnemen met het relatiebeheer van ICT-Support, telefoon (363) 8582 of e-mail m.m.groothuizen@med.umcg.nl.

Voor RUG-medewerkers

Belangrijke pagina's voor alle medewerkers van de Rijksuniversiteit Groningen zijn:

- [Gebruiksregels voor de universitaire computersystemen](#) 
- [Universiteitskrant](#) 

Meer informatie voor RUG-medewerkers vindt u op de [website voor medewerkers](#) .

Laatst gewijzigd: 12 april 2006 09:44

[Home RUG](#) → [Home UMCG](#) → [Informatie voor...](#) → [Medewerkers](#)

[Naar boven](#)