

Tegen de stroom in

Rede uitgesproken bij de aanvaarding van het ambt van
hoogleraar Experimentele Chirurgie, in het bijzonder de
Pathofysiologie van Trombose en Hemostase, aan de
Rijksuniversiteit Groningen, op 26 Mei 2015

Door

Prof. Dr. J.A. (Ton) Lisman

Mijnheer de Rector Magnificus, dames en heren – het is mij een groot genoegen u welkom te heten bij mijn eerste openbare les als hoogleraar. Naast dat ik u wil danken voor uw komst wil ik ook de afdeling chirurgie, de raad van bestuur van het UMCG en het college van bestuur van de rijksuniversiteit Groningen danken voor de steun en het vertrouwen dat heeft geleid tot mijn benoeming als hoogleraar.

Laat ik mij allereerst verontschuldigen voor de ouderwetse vorm van deze les. Vorm en inhoud van het onderwijs zijn sterk veranderd sinds ik mijn opleiding genoot. In het nieuwe curriculum van de bachelor opleiding geneeskunde die het afgelopen jaar in Groningen van start is gegaan staat modern onderwijs centraal. In het nieuwe leren is actief meedoen de norm, zijn de lijnen tussen student en docent kort, en is de interactie groot. De vorm van een oratie is echter nog niet aangepast aan het nieuwe leren. De (letterlijke) afstand tussen u en mij is vandaag groot, en interactie tijdens een oratie is hoogst ongebruikelijk. U bent vandaag dus veroordeeld tot het volgen van een college volgens het principe “opa vertelt”

Hoewel ik nogal sceptisch was over het nieuwe leren in het nieuwe curriculum, ben ik sportief genoeg om toe te geven dat mijn eerste ervaringen met anders-dan-normaal doceren positief waren.

Over één aspect van het nieuwe leren ben ik echter bijzonder kritisch - in het nieuwe curriculum is heel bewust het aantal hoorcolleges sterk beperkt. De gedachte hierachter is dat het hoorcollege weinig effectief is, en dat deze passieve manier van onderwijs niet past in de filosofie van het nieuwe leren. In de blauwdruk G2020, een document dat een toelichting geeft op het nieuwe geneeskunde curriculum, wordt dit als volgt verantwoord: “Moderne technieken maken het mogelijk een groot deel van de hoorcolleges te vervangen door vormen die interessanter, interactiever en leerzamer zijn en meer stimuleren tot actieve participatie van de student” [1].

Omdat dit een feestelijke dag is, ga ik u niet vragen om antwoord te geven op de vraag of deze oratie interessanter en leerzamer zou zijn geweest als ik geen traditioneel hoogcollege zou hebben gegeven. Of u meer had opgestoken als ik ter voorbereiding op deze dag een videocollege voor u op youtube had gezet, waarover we vandaag inhoudelijk in discussie waren gegaan. Wel wil ik van de gelegenheid gebruik maken om te pleiten voor het behoud van het traditionele hoorcollege. Docenten aan welke opleiding dan ook hebben een taak die veel breder is dan doceren. Zij moeten inspireren en motiveren, zijn rolmodel, en dienen context te bieden aan de leerstof. Het is mijns inziens voor elke opleiding essentieel dat studenten onderwezen worden door docenten die meer bieden dan leerstof alleen.

Excellente docenten zorgen er niet alleen voor dat studenten aan hun lippen hangen, maar zijn in staat informatie en context over te brengen die niet in de leerboeken staat. Mijns inziens is een docent essentieel voor deze duiding van de leerstof en kan deze niet door zelfstudie alleen verkregen worden. In de recente hervormingen van onze opleiding is wellicht iets te weinig stilgestaan bij dit aspect van het oude leren. Bovendien is in mijn beleving in deze voorbij gegaan aan de wensen van de docent. Die docenten, de verhalenvertellers, die iets extra's te bieden hebben dan het oplepelen van feiten uit een tekstboek, moeten de gelegenheid blijven krijgen studenten te inspireren en te motiveren volgens het oude leren.

U merkt het, en diegenen die mij wat beter kennen wisten dat al: ik roei graag wat tegen de stroom in.

Ik ben er echter van overtuigd dat vooruitgang in de wetenschap onlosmakelijk verbonden is met het vermogen gedoseerd tegen te stroom in te roeien. Een zekere mate van eigenwijsheid in het onderzoek zelf, de manier waarop we het onderzoek organiseren, en ook in het onderwijs is in mijn ogen essentieel voor academisch excelleren.

Ik denk dat een van de redenen waarom ik mij aan de rijksuniversiteit Groningen zo bijzonder thuis voel is dat ook deze universiteit met enige regelmaat tegen de stroom in roeit.

Een voorbeeld van succesvol tegendraads Gronings beleid is het Groningse Tenure Track, dat ik net zelf met succes heb afgerond. Het biedt jonge onderzoekers een carrièrepad van post-doc, naar Universitair Docent en – Hoofddocent naar Hoogleraar [2]. In algemene zin is het in- en doorstromen van jonge onderzoekers in een academische carrière een moeizaam proces, gekarakteriseerd door kortdurende contracten, onzekerheid en twijfel. De langdurige zekerheid van het Tenure Track en de goed gedefinieerde mogelijkheden om door te groeien heb ik enorm gewaardeerd.

In 2006 had ik een gesprek met de toenmalige decaan van het UMCG, Prof. Poppema, die het gesprek afsloot met de woorden “Je begrijpt, wij gaan je hoe dan ook wegekopen uit Utrecht en je een langdurig carrière perspectief bieden”. Dat ik minder dan 10 jaar later u als hoogleraar mag toespreken is te danken aan de mogelijkheden die mij door het Tenure Track geboden werden en ik ben Prof. Poppema zeer erkentelijk voor zijn vertrouwen. Het Tenure Track is inmiddels uitgebreid met een pre-Tenure Track om getalenteerde onderzoekers vroeg in hun carrière te identificeren en hen te stimuleren, te motiveren en te begeleiden in hun ontwikkeling als wetenschapper. Belangrijk is dat het stimuleren van wetenschappelijk denken een integraal onderdeel is van het geneeskunde curriculum in Groningen zodat het Tenure Track naast basale wetenschappers ook klinisch onderzoekers kan onderbrengen.

Een ander voorbeeld van geslaagd tegendraads RUG beleid betreft de internationalisering [3]. De RUG en het UMCG zoeken actief naar wetenschappelijk talent in het buitenland en maakt het bijvoorbeeld mogelijk dat jonge buitenlandse talenten promotieonderzoek (of een deel daarvan) in Groningen kunnen komen uitvoeren. Met financiële steun van het UMCG hebben wij al verschillende buitenlandse promovendi in onze groep kunnen opnemen. Andersom proberen we actief om Groningse studenten en promovendi ervaring te laten opdoen in toonaangevende instituten in het buitenland. Geneeskunde studenten die een wetenschappelijke stage in een buitenlands instituut willen uitvoeren kunnen gesteund worden door het “Groningen International Program of Science in Medicine” (ook wel GIPS-M), en het is een groot genoegen om sinds kort deel uit te mogen maken van het GIPS-M begeleidingsteam. De uitwisseling van jonge wetenschappers tussen topuniversiteiten is enorm motiverend voor zowel studenten als de begeleidende teams, en het bundelen van krachten heeft ons aantoonbaar vooruit geholpen.

Ik ben het overigens niet met al het tegendraads beleid van de RUG eens. Er zijn bijvoorbeeld veel te veel verschillende manieren waarop, in ieder geval binnen de bèta faculteiten, een promotietraject kan worden afgelegd. Zonder het streven naar excellente wetenschap uit het oog te verliezen kunnen de promotietrajecten aan de RUG vereenvoudigd en verder verbeterd worden. Ook is de RUG soms wat al te enthousiast bezig met wat zij zelf in het strategisch plan “cijfers halen” noemt [4]. Het is echter niet erg dat onderzoeker en universiteit het niet altijd eens zijn. Als beide partijen gedoseerd tegen hun eigen stroom ingaan is de kans groot dat beleid dat voor beide partijen aantrekkelijk is kan worden ontwikkeld.

Het vermogen gedoseerd tegen de stroom in te roeien is in mijn ogen dus essentieel voor wetenschappelijke vooruitgang. Wat is nu precies die wetenschappelijke vooruitgang die aan universiteiten bereikt kan worden? Wat mij betreft zou academisch onderzoek gekenmerkt moeten worden door een volledige vrijheid van keuze van onderwerp, benadering, en interpretatie met als enige doel een beter begrip van datgene wat onderzocht wordt. Academisch onderzoek zou dus uitsluitend gedreven moeten worden door nieuwsgierigheid. Bovendien zou de academisch onderzoeker zou de wil en het vermogen moeten bezitten onverwachte onderzoeksresultaten te herkennen en op waarde te schatten.

Naast het fundamentele onderzoek dat primair gericht is op de vraag: “hoe zit het nou eigenlijk” houden universiteiten en bedrijven zich bezig met meer toegepast onderzoek dat gericht is op concrete oplossingen. Hoewel ik het belang van toegepast onderzoek niet ontken, vind ik dat fundamenteel onderzoek het fundament van een universiteit zou moeten zijn.

Deze onderzoeksvorm staat op dit moment echter erg onder druk. De reden hiervoor is simpel – dit type onderzoek kost geld en levert, zeker op de korte termijn meestal geen geld of ander concreet voordeel op. Fundamenteel onderzoek genereert kennis en heeft dus vaak geen directe consequenties of toepassingen. Ook in de geneeskunde wordt nog steeds een onvoorstelbare hoeveelheid niet-direct toepasbare kennis gegenereerd. We leren nog steeds hoe moleculen, cellen, en organen in het menselijk lichaam functioneren en met elkaar communiceren. Een beter begrip van processen in gezonde mensen levert vaak ook een beter begrip op van de processen in een ziek individu. Deze kennis levert voor de patiënt vaak geen direct voordeel op. Een deel van de kennis die we genereren is wel direct toepasbaar, maar het is lastig, zo niet onmogelijk, om van tevoren te voorspellen welk type onderzoek nou tot een relevante toepassing leidt.

In de moderne academische wereld verlangen subsidieverstrekkers en politici steeds meer van wetenschappers dat zij uitleggen wat hun onderzoek ons oplevert. Wanneer we echter nog alleen maar onderzoek zouden uitvoeren waarvan de kans op een toepassing groot is, leggen we de belangrijkste taak van een universiteit: het genereren van kennis, grotendeels naast ons neer. Wat de beleidsmakers die inzetten op toegepast onderzoek gemakshalve negeren is het overweldigende bewijs dat fundamenteel onderzoek ons toepassingen en inzichten heeft opgeleverd waar we nu niet meer zonder zouden kunnen. Het is makkelijk aan te tonen dat u dagelijks en misschien wel op dit moment gebruik maakt van technologie die voorkomt uit fundamentele kennis waarvan de uiteindelijke toepassing op het moment dat de kennis werd vergaard niet in zicht was. De technologie in en om uw mobiele telefoon is terug te leiden op fundamenteel natuurkundig onderzoek. Ook in de geneeskunde maken we gretig gebruik van kennis verkregen uit onderzoek waar op het moment dat het onderzoek werd uitgevoerd de toepassing niet in zicht was. Röntgenstraling, laboratorium diagnostiek naar erfelijke afwijkingen, penicilline, en therapeutische mi of siRNAs bijvoorbeeld zijn schoolvoorbeelden van toepassingen verkregen vanuit fundamenteel wetenschappelijk onderzoek.

Fundamentele wetenschap is dus noodzakelijk voor vernieuwing op de langere termijn. De Nederlandse Organisatie voor Wetenschappelijk Onderzoek (NWO), een belangrijke financierder van het academisch onderzoek in Nederland, vereist echter bij veel typen subsidieaanvragen een verantwoording van de toepasbaarheid van het onderzoek. In de zogenaamde kennisbenuttingsparagraaf dient de onderzoeker uiteen te zetten welke gebruikers gaan profiteren van het onderzoek, wat het onderzoek oplevert voor de samenleving, en wat de onderzoeker van plan is te gaan doen om mogelijke gebruikers van het onderzoek met de resultaten van het onderzoek in aanraking te laten komen [5].

Nogmaals, excellent fundamenteel wetenschappelijk onderzoek heeft geen aanwijsbare toepassing voordat het onderzoek is uitgevoerd, en het is ook niet de taak van de wetenschapper om die toepassing voor aanvang van het onderzoek te identificeren. Sterker nog, het vooruit lopen op de zaken zorgt voor een vernauwing van de blik, is een gevaar voor wetenschappelijke onafhankelijkheid, en werkt het toewerken naar een gewenst resultaat in de hand. In deze context vind ik het zorgelijk dat in de moderne universiteit de doelen niet meer beperkt zijn tot onderwijs en onderzoek. Naast onderwijs en onderzoek is ‘valorisatie’ (‘toepassing van kennis’, vaak – maar niet altijd - door het te gelde maken van kennis) een kernproces van universiteiten en academisch medische centra [6]. Het benoemen van valorisatie als kernactiviteit van de universiteit lijkt dus te wringen met de rol van de universiteit als onafhankelijke kennisgenerator. Wetenschappers zijn geen ondernemers, en zouden geen (financieel) belang moeten hebben bij de kennis die zij vergaren. Begrijpt u mij niet verkeerd: wanneer tijdens het afronden van wetenschappelijk onderzoek duidelijk wordt dat de resultaten van het onderzoek mogelijke toepassingen hebben is het de taak van de wetenschapper om te trachten deze toepassing te realiseren. Mijn zorg is echter dat (fundamentele) wetenschappers, gestuurd door bijvoorbeeld de kennisbenuttingsparagraaf, al bij aanvang van het onderzoek de toepassing gaan zoeken. Ik zou graag zien dat we binnen onze opleiding en binnen onze onderzoeksgroepen nog meer aandacht gaan besteden aan de plaats van valorisatie en entrepreneurship in de keten van het wetenschappelijk onderzoek.

Mijns inziens verloopt academisch onderzoek als volgt: gedreven door nieuwsgierigheid worden hypothesen opgesteld en getoetst. Pas na het rigoureuze toetsen van de hypothese kunnen we gaan nadenken over eventuele toepassingen van de verworven kennis. Wanneer wetenschappers al tijdens het opstellen van de hypothese of tijdens het uitvoeren van experimenten de valorisatiepet ophebben is de objectiviteit van de wetenschapper in het gedrang.

De recent gepresenteerde Nederlandse wetenschapsvisie 2025 [7] stuurt ons nog verder van de echte kernactiviteit van de universiteit vandaan. In de wetenschapsvisie 2025 wordt niet alleen sterk ingezet op toegepast onderzoek – ook wordt de richting van dit toegepaste onderzoek sterk gestuurd. Bovendien positioneert het document de valorisatie rol van de universiteit aan de verkeerde kant van de wetenschappelijke keten. Ik geef u 3 citaten: “Het kabinet gaat duidelijke keuzes maken in zijn wetenschapsbeleid, om de maatschappelijke impact van wetenschap te vergroten”, “Wetenschappers, universiteiten, hogescholen en het bedrijfsleven gaan samen met maatschappelijke organisaties en betrokken burgers de Nationale Wetenschapsagenda bepalen. Hierin komen de thema’s waar de wetenschap zich de komende jaren op moet gaan richten.”,

“Het idee dat kenniscirculatie en valorisatie pas aan de orde zouden zijn als de kennis uitontwikkeld is, is achterhaald. Wij vinden dat juist in het begin van de keten een bewustzijn nodig is van de behoefte aan kennis en van de mogelijke kennisgebruikers”. De maatschappij moet dus gaan bepalen aan welke thema’s we in de toekomst onderzoek moeten gaan doen, en de wetenschappers krijgen de “u vraagt, wij draaien” rol toebedeeld. Het zal u niet verbazen dat ik deze ideeën niet omarm. Ik denk dat de maatschappij zich moet uitspreken of academisch onderzoek en onderwijs relevant is, en of we (meer) overheidsgeld aan onderzoek en onderwijs zouden moeten besteden. Als we de maatschappij echter laten kiezen aan welke thema’s we wel of geen onderzoek zouden moeten doen geven we de onafhankelijke positie van de universiteit definitief op.

Interessant in deze context is dat burgers, geënquêteerd voor de ‘Eurobarometer 2010’ massaal aangeven het met mij eens te zijn [8]. 75% van de Nederlanders en 72% van geënquêteerden uit Europa geven aan het eens te zijn met de stelling dat “wetenschappelijk onderzoek door de regering moet worden gefinancierd, ook als dit onderzoek geen onmiddellijk nut heeft”. Slechts 11% van de Nederlanders en 9% van de Europeanen is het met deze stelling gedeeltelijk of geheel oneens. In dezelfde enquête geeft 47% van de Nederlanders aan dat beslissingen over wetenschap en technologie door wetenschappers genomen moeten worden, maar dat het publiek wel geïnformeerd moet worden. Slecht 5% van de Nederlanders geeft aan dat publieke opinie bindend zou moeten zijn in beslissingen over wetenschap en technologie.

Een sturende rol van de maatschappij, en daar zijn wetenschappers en burgers het dus over eens, is niet wenselijk. Wat ik wel van groot belang vind is het betrekken van de maatschappij bij wetenschappelijk onderzoek. In de Eurobarometer enquête geeft de helft van de ondervraagden aan dat wetenschappers er niet goed in slagen het publiek voldoende te informeren en daar is dus nog werk aan de winkel. Er is gelukkig steeds meer aandacht in de media voor grensverleggend fundamenteel en toegepast wetenschappelijk onderzoek. Ik vind het een kerntaak voor wetenschappers om de niet-ingewijde mee te nemen in hun vak en uit te leggen waarom we een gezonde mix van fundamenteel en toegepast academisch onderzoek nodig hebben in een moderne maatschappij.

In samenwerking met het dagblad van het Noorden organiseert het UMCG de medische publiksacademie. Twaalf keer per jaar wordt een avond georganiseerd waarin medici en wetenschappers uitleg geven over een ziekte en het wetenschappelijk onderzoek wat we in het UMCG (en daarbuiten) uitvoeren om de zorg voor de patiënt met deze ziekte te verbeteren.

Deze avonden zijn toegankelijk voor iedereen, en we ontvangen 12 keer per jaar dan ook een breed publiek van patiënten, familie van patiënten en geïnteresseerden die niet direct met de ziekte te maken hebben. De populariteit van de publieksacademie blijkt uit het aantal lezingen waarvoor vele malen meer geïnteresseerden zich aanmelden dan er plaatsen zijn. Ik draag initiatieven die de maatschappij bij de wetenschap betrekken een zeer warm hart toe, en ben blij dat ik de afgelopen jaren een klein steentje aan de medische publieksacademie heb mogen bijdragen. Ik hoop oprecht dat de activiteiten van de publieksacademie uitgebreid zullen worden, en het doet mij plezier u te kunnen aankondigen dat er binnenkort gestart zal worden met een medische publieksacademie speciaal voor de jeugd.

Ik zal u nu laten zien hoe we in mijn onderzoeksgroep door ons te blijven afvragen “hoe zit het nou eigenlijk?” zowel nieuwe fundamentele inzichten, als concrete toepassingen hebben verkregen. Vanaf mijn promotietijd ben ik geïnteresseerd in de veranderingen in het bloedstelpingssysteem in patiënten met een leverziekte. Het bloedstelpingssysteem zorgt ervoor dat wanneer u zich in uw vingers snijdt of wanneer er bedoeld in u gesneden wordt tijdens een operatie u niet direct leegbloedt. Aangezien bloed essentieel is voor het leven – het brengt bijvoorbeeld zuurstof en voedingsstoffen naar uw organen – is dit een geruststellende gedachte. Het bloedstelpingssysteem kan echter ook wel eens te enthousiast reageren en stolsels veroorzaken die aderen of slagaderen afsluiten waardoor het bloed daar niet meer verder kan stromen. Het trombosebeen, hartinfarct, en herseninfarct zijn voorbeelden van ziekten die een direct gevolg zijn van stolselvorming in een bloedvat. Een goed gereguleerde balans tussen biologische systemen die de bloedstolling opstarten en weer afremmen is verantwoordelijk voor het ontbreken van bloedingen of stolselvorming in u en mij. De lever is verantwoordelijk voor de aanmaak van een groot aantal eiwitten die betrokken zijn bij de bloedstelping. In patiënten met een ernstige leverziekte komen vaak grote veranderingen in het bloedstelpingssysteem voor. Onderzoek uitgevoerd in mijn laboratorium in combinatie met klinisch onderzoek uitgevoerd in het UMCG heeft geleid tot fundamenteel nieuwe inzichten in de consequenties van de veranderingen in het bloedstelpingssysteem in patiënten met een ernstige leverziekte [9]. Toen ik mijn eerste stappen in dit onderzoeksveld zette adviseerde mijn toenmalige mentor mij niet al te serieus in te zetten op dit onderzoek. Zijn woorden “dit is een hobby, geen onderzoekslijn” herinner ik me nog levendig. Zoals ik in het begin van mijn rede al aangaf, gedoseerd tegen de stroom in gaan helpt de wetenschap vooruit. Hooggeleerde de Groot, waarde promotor, ik ben blij dat ik dit advies genegeerd heb - onderzoek naar stollingsafwijkingen in patiënten met een leverziekte is veel meer dan een hobby, en zelfs meer dan een onderzoekslijn – het is een belangrijk deel van mijn leerstoel.

Ons onderzoek van de afgelopen 15 jaar heeft laten zien dat de patiënt met een ernstige leverziekte ondanks forse veranderingen in zijn of haar bloedstelpingssysteem toch in staat is de balans in dit systeem te bewaren omdat zowel de systemen die bloedstelping activeren als de systemen die bloedstelping afremmen verminderd actief zijn. 20 jaar geleden werd nog algemeen bekend verondersteld dat patiënten met een leverziekte een bloedingsneiging hadden die direct toe te schrijven was aan veranderingen in het bloedstelpingssysteem. Wanneer deze patiënten een grote ingreep moesten ondergaan, bijvoorbeeld een levertransplantatie, werd in die tijd geprobeerd het bloedstelpingssysteem zo veel mogelijk te herstellen door het toedienen van bloedproducten vlak voor de operatie. Achteraf blijkt dit een hele beroerde strategie te zijn geweest: door bloedtransfusies werd de hemostatische balans nauwelijks verbeterd. Het toedienen van bloedproducten zorgde echter wel voor een toename van de hoeveelheid vocht in een patiënt, wat paradoxaal zorgde voor extra bloedverlies wanneer de chirurg met zijn werk begon – u kunt zich voorstellen dat een goed opgeblazen ballon sneller leegloopt dan een half lege wanneer u deze beschadigt. Ook hebben bloedproducten belangrijke bijwerkingen. Ons onderzoek heeft in veel centra wereldwijd bijgedragen aan een reductie van onnodige bloedtransfusies, wat niet alleen leidt tot een kostenbesparing, maar ook tot een reductie in bijwerkingen. Er is echter nog steeds onduidelijkheid over de optimale strategie om (chirurgische) bloedingen te voorkomen of te behandelen. Onderzoek in laboratorium en kliniek zal in de komende jaren meer duidelijkheid geven. Een voorbeeld van dit onderzoek is een lopende internationale multicenter studie naar het profylactisch gebruik van stollingsfactor concentraten tijdens levertransplantatie die gecoördineerd wordt vanuit Groningen [10]. Het voordeel van deze concentraten is dat ze wel het bloedstelpingssysteem ondersteunen maar in tegenstelling tot bloedplasma in een laag volume toegediend kunnen worden.

Patiënten met een leverziekte werden 20 jaar geleden verondersteld beschermd te zijn tegen trombose – het bloedstelpingssysteem werd immers gedacht suboptimaal te functioneren. Tegenwoordig worden verschillende trombotische complicaties in patiënten met een leverziekte beter herkend en erkend [11]. Het voorkomen of behandelen van deze trombotische complicaties is echter geen sinecure. Door de sterke veranderingen in het bloedstelpingssysteem in patiënten met een leverziekte, is de effectiviteit van middelen die trombose behandelen of voorkomen ook sterk veranderd. Om te voorkomen dat behandeling of preventie van trombose ontaard in een ernstige bloeding, moeten de antistollingsmiddelen wellicht anders gedoseerd worden. Studies in ons laboratorium hebben laten zien dat het doseren en controleren van de dosering van antistollingsmiddelen in deze complexe patiënten inderdaad sterk afwijkt van dat van patiënten met een intacte leverfunctie [12,13].

Klinische studies zullen moeten uitwijzen of deze op het ziektebeeld aangepaste manier van doseren en controleren antistollingstherapie in patiënten met een leverziekte ook inderdaad veiliger maakt.

Deze onderzoekslijn heeft ons dus fundamenteel nieuwe inzichten gegeven in het bloedstelpingssysteem – we hebben laten zien dat ondanks sterke veranderingen in bijna alle componenten van het systeem er nog een relatief normaal functionerende bloedstelping in deze patiënten is. De balans in het bloedstelpingssysteem in patiënten met een leverziekte is echter fragiel, wat verklaart waarom zowel bloedingscomplicaties als tromboses optreden bij deze patiënten. Deze fundamentele kennis heeft echter ook directe klinische consequenties. Er wordt nu al op een veel rationelere manier omgegaan met het voorkomen of behandelen van trombose en bloedingen in patiënten met een leverziekte. Ik ben ervan overtuigd dat door een voordurende samenwerking tussen verschillende klinische specialismen en het laboratorium dit deel van de zorg voor patiënten met een leverziekte in de komende jaren verder verbeterd kan worden.

Een tweede onderzoekslijn in mijn laboratorium is veel fundamenteeler van aard. Componenten betrokken bij de bloedstelping hebben ook functies die niets met bloedstelping te maken hebben. Activatie van delen van het bloedstelpingssysteem spelen een rol bij schade aan de lever. De vorming van microscopische stolseltjes in de lever, bijvoorbeeld, dragen bij aan verergering van een leverziekte [14]. Deze inzichten, die zijn verkregen in diermodellen, lijken ook klinisch relevant. Een klinische studie heeft laten zien dat langdurige antistollingsbehandeling van patiënten met cirrose niet alleen een trombose van de vena porta voorkomt, maar ook leidt tot een vermindering van decompensatie en sterfte [15]. Met andere woorden, antistollingsbehandeling lijkt gunstig in de behandeling van een patiënt met een ernstige leverziekte. Om beter te begrijpen hoe stolselvorming in de lever bijdraagt aan verergering van ziekte is verder onderzoek nodig, wat deels in mijn groep zal worden uitgevoerd. De resultaten van dit type onderzoek zou kunnen leiden tot slimmere strategieën om stolselvorming in de lever en verergering van ziekte te voorkomen.

Activatie van componenten van het bloedstelpingssysteem kan juist ook leiden tot reparatie van een beschadigde lever. Door anderen uitgevoerde studies in proefdieren hebben laten zien dat bloedplaatjes essentieel zijn voor het proces van leverregeneratie [16]. De lever is een uniek orgaan dat weer tot zijn oorspronkelijke grootte aangroeit wanneer een deel chirurgisch wordt verwijderd – bijvoorbeeld omdat er een maligniteit in een deel van de lever aanwezig is. In onze groep hebben we vervolgens laten zien dat ook in de mens de aanwezigheid van bloedplaatjes cruciaal lijkt voor leverregeneratie [17].

In patiënten die een leverresectie moesten ondergaan leken die patiënten met een lage bloedplaatjes spiegel na de operatie slechter te herstellen en een vertraagde regeneratie te hebben. Naar aanleiding van deze vinding zijn we in het laboratorium op zoek gegaan naar mechanismen verantwoordelijk voor het stimulerende effect van bloedplaatjes op leverregeneratie. We wisten al dat bloedplaatjes eiwitten bevatten die de groei van levercellen kunnen stimuleren, maar het is tot nu toe nog niet onderzocht of de afgifte van deze eiwitten in de regenererende lever essentieel en voldoende is om het stimulerende effect van bloedplaatjes te kunnen verklaren. In studies naar dit mechanisme deden we de onverwachte vinding dat bloedplaatjes naast eiwitten ook genetisch materiaal overdragen naar levercellen. De levercellen bleken in staat het genetisch materiaal, specifiek het RNA, afkomstig van bloedplaatjes te vertalen naar eiwit, en dit proces lijkt in belangrijke mate bij te dragen aan het stimulerende effect van bloedplaatjes op leverregeneratie. De levercellen kidnappen dus als het ware genetisch materiaal van de bloedplaatjes. Als dit door ons ontdekte mechanisme, wat we tot nu toe alleen nog in gekweekte levercellen hebben onderzocht, ook verantwoordelijk is voor stimulatie van leverregeneratie in dier en mens, hebben we misschien een onverwacht nieuw aangrijpingspunt voor therapeutische interventie gevonden. We weten dat bloedplaatjes niet alleen betrokken zijn bij leverregeneratie maar ook groei van andere weefsels en groei van tumoren stimuleren, maar de mechanismen die ten grondslag liggen aan deze effecten zijn nog onduidelijk. Het is niet ondenkbaar dat het proces van bloedplaatjes RNA overdracht ook betrokken is bij deze processen. Plaatje RNA overdracht zou dus niet alleen een aangrijpingspunt voor therapie voor patiënten met een leveraandoening kunnen zijn, maar ook voor patiënten met schade in andere organen of een maligniteit.

Let wel, we hadden deze vinding nooit gedaan als het uitgangspunt van ons onderzoek was geweest om een direct praktische toepassing te vinden. Het concept van de hemostatische herbalans en de complexe rol van stollingsactivatie in schade en reparatie van de lever zijn concepten die initieel met scepsis ontvangen werden, maar die nu breed geaccepteerd worden en klinische relevantie hebben. In het geval van de hemostatische status in patiënten met een leverziekte hebben we letterlijk de tekstboeken herschreven [18-20]. Gedoseerd tegen de stroom ingaan is essentieel geweest voor het ontwikkelen van deze concepten.

De boodschap om mee naar huis te nemen is dat in wetenschappelijk onderzoek het onmogelijk is om te anticiperen op uitkomsten. Het van tevoren definiëren van de richting van het onderzoek en het vooraf vaststellen wat het onderzoek mogelijk gaat opleveren leidt mijns inziens tot een verschraling van het wetenschappelijk onderzoek in Nederland.

Dames en heren, ik heb geprobeerd een lans te breken voor fundamenteel academisch onderzoek. Voor dit type onderzoek is een eigengereide houding en een open blik noodzakelijk. Ik hoop dat de RUG en het UMCG met mij tegen de stroom in zullen blijven roeien en naast toegepast onderzoek ook de eigengereide fundamentele wetenschappers zal blijven faciliteren.

Tijdens Groningse oraties worden “dankwoorden niet op prijs gesteld”. Om tegendraads af te ronden wil u toch graag vertellen welke mensen onmisbaar zijn geweest voor mijn carrière.

Hooggeleerde Porte, beste Robert. Het is een groot voorrecht om een groot deel van mijn onderzoek samen met jou te kunnen uitvoeren. Ik voel me als écht translationeel onderzoeker als een vis in het water. Wij zijn beide nieuwsgierig naar fundamentele vragen in de driehoek chirurgie/hematologie/hepatologie én hebben hart voor de mogelijke toepassing van ons werk. Het is een genoegen om als voorwaardig lid van een klinische afdeling gezien te worden en dit is naast jouw verdienste ook te danken aan jouw voorganger Maarten Sloof, en de hoofden van de afdeling chirurgie onder wie ik heb mogen werken.

Hooggeleerde de Groot, beste Flip. Ik heb nog elke dag plezier van mijn opleiding bij jou - niet alleen heb je me inhoudelijk onderwezen en me het vak geleerd, ik heb de manier waarop je mij als beginnende wetenschapper begeleidde erg gewaardeerd, en probeer mijn studenten en promovendi op een vergelijkbare manier te sturen. Onze blijvende samenwerking en je advies ervaar ik als een voorrecht.

Hooggeleerde Meijers, beste Joost. Hoewel ik behalve tijdens mijn stage als student nooit formeel in jouw groep heb gewerkt, heb jij mij vanaf mijn promotietijd gesteund en ondersteund. Ik waardeer je hulp en advies, gevraagd en ongevraagd, zeer.

Collega onderzoekers in binnen en buitenland, fundamentele en toegepaste wetenschappers uit vele verschillende disciplines – het is een waar genoegen met jullie te mogen samenwerken.

Analisten, post-docs, promovendi en studenten: jullie bijdrage aan het onderzoek houdt mij scherp en tegendraads.

Jelle Adelmeijer – al 15 jaar mijn rechterhand in het laboratorium. Jouw werk is van onschatbare waarde.

Zeer geleerde Lisman-van Leeuwen, lieve Yf. Toen we 5 jaar geleden trouwden hadden we zo weinig vertrouwen in de ambtenaar van de burgerlijke stand dat we besloten zelf onze gasten toe te spreken. Deze dubbeloratie hadden we in steekwoorden achterop onze trouwkaart geschreven en was weinig conventioneel. Als twee stadsmensen besloten we op het Groningse platteland te gaan wonen en zijn er daar in geslaagd op een unieke manier wetenschap en gezin te combineren. We kiezen er bewust voor om ons beider ambitie in de wetenschap niet in de weg laten staan van het dagelijks gezamenlijk het vlees aansnijden. Ik hoop dat we als gezin én als wetenschappers nog lang tegen de stroom zullen ingaan.

Ik heb gezegd.

- [1] <http://www.rug.nl/infonet/studenten/umcg/geneeskunde/g2020/blauwdruk-g2020-print.pdf> - pag 22
- [2] <http://www.rug.nl/about-us/work-with-us/that-is-why/career-opportunities/tenure-track>
- [3] <http://www.rug.nl/about-us/internationalization/>
- [4] <http://www.rug.nl/about-us/who-are-we/strategy/strategischplan.pdf> - pag 7
- [5] <http://www.nwo.nl/beleid/kennisbenutting>
- [6] <http://www.rug.nl/about-us/where-do-we-stand/facts-and-figures/annual-reports/rug-jaarverslag2013.pdf> - pag 12
- [7] <http://www.rijksoverheid.nl/documenten-en-publicaties/rapporten/2014/11/25/wetenschapsvisie-2025-keuzes-voor-de-toekomst.html>
- [8] http://ec.europa.eu/public_opinion/archives/ebs/ebs_340_en.pdf - hoofdstuk 3.9 en hoofdstuk 4
- [9] Blood. 2010;116(6):878-85
- [10] BMC Surg. 2013;13:22
- [11] Blood Rev. 2015;29(2):127-36
- [12] PLoS One. 2014;9(2):e88390
- [13] Br J Haematol. 2013;163(5):666-73
- [14] Clin Liver Dis. 2009;13(1):117-26
- [15] Gastroenterology. 2012;143(5):1253-60
- [16] Science. 2006;312(5770):104-7
- [17] Ann Surg. 2010;251(2):300-6
- [18] Consultative Hemostasis and Thrombosis, 3rd edition, Kitchens, Alving, Kessler, eds, Saunders Elsevier 2013, Chapter 38: 688-697.
- [19] Hemostatic problems in chronic and acute liver disease. "Hemostasis and Thrombosis: Current Guidelines in Clinical Management". Roberts and Saba, eds, Wiley 2014, Chapter 20: 271-283.
- [20] Hemostatic dysfunction related to liver diseases and liver transplantation. In: Kaushanski K, Lichtmann MM, Kipps TJ, Prchal JT, Levi M, Press O, Burns L, eds. Williams Hematology, 9th edition. New York: McGraw-Hill Medical, 2015, in press.