

# **De kunst van het (niet) sterven**

REDE

Uitgesproken bij de aanvaarding van het ambt van hoogleraar  
in de Experimentele Hepatologie en Gastroenterologie  
aan de Rijksuniversiteit te Groningen  
op dinsdag 10 oktober 2006

door

Dr. A.J. Moshage

***Mijnheer de Rector Magnificus,  
Dames en heren aanwezigen,***

Op 15 maart 44 voor Christus treedt Julius Caesar het senaatsgebouw van Rome binnen voor een belangrijke vergadering. Zoals gebruikelijk vraagt hij aan de dienstdoende priester, een ingewandenlezer of haruspex, om de voortekenen te lezen in een offerdier. Deze haruspex, Spurinna genaamd, bestudeert uitvoerig de lever en ingewanden van het offerdier. Op basis van vorm, kleur, ligging, grootte en geur van de lever, dus na een gedegen experimenteel onderzoek, adviseert de haruspex aan Caesar om niet naar binnen te gaan omdat het wel eens slecht met hem zou kunnen aflopen. Caesar, de belangrijkste en machtigste politicus in die tijd, slaat de welgemeende adviezen van de haruspex in de wind, gaat de senaatszaal binnen en wordt enkele ogenblikken later door een aantal senatoren onder leiding van Brutus en Cassius met 23 messteken om het leven gebracht. Zoals een Romein betaamt wist Caesar het moment van sterven voor zichzelf te bewaren door zijn toga over zijn hoofd te draperen: Caesar verstond de kunst van het sterven.

Het eerste gedocumenteerde optreden van een experimenteel hepatoloog en gastroenteroloog, de haruspex Spurinna, was een daverend succes.

Sinds de moord op Caesar heeft de experimentele hepatologie en gastroenterologie een enorme ontwikkeling doorgemaakt. Een vergelijkbare ontwikkeling in het vermogen van politici om goed bedoelde adviezen van de werkvloer op te volgen is helaas achterwege gebleven hoewel ze tegenwoordig, een uitzondering daargelaten, niet meer zo vaak vermoord worden.

***Dames en heren,***

Ik wil u in het komende half uur proberen uit te leggen wat experimentele hepatologie en gastroenterologie is, welk steentje wij daaraan willen bijdragen en waarom wij dat doen. U zult daarbij veel horen over de wijze waarop cellen in ons lichaam doodgaan en de strategieën die wij proberen te ontwikkelen om deze celdood te beïnvloeden tijdens ziekte.

Experimentele hepatologie en gastroenterologie is het preklinisch onderzoek naar leverziekten (hepatologie) en maag-darm ziekten (gastroenterologie). Dat betekent dat wij onderzoek doen naar de ontwikkeling van nieuwe, nog niet klinisch toegepaste, behandelmethoden voor maag darm en leverziekten. U moet daarbij niet in de eerste plaats denken aan het ontwikkelen en testen van nieuwe geneesmiddelen, maar veel meer aan het verkrijgen van een beter inzicht in het ontstaan en beloop van maag darm en leverziekten. Daarbij richten wij ons vooral op het cellulaire niveau: wat gaat er mis in een cel waardoor een ziekte ontstaat. U zult merken dat ik mij in deze oratie vooral richt op leverziekten en dat komt omdat binnen ons laboratorium vooral, doch niet uitsluitend, onderzoek wordt verricht naar leverziekten.

***Waarom is het belangrijk om onderzoek te doen naar maag darm en leverziekten?***

Leverziekten behoren niet tot de “major killers” in onze samenleving, maar zij behoren nog altijd tot de top-10 van belangrijkste doodsoorzaken. Een belangrijke reden hiervoor is dat veel leverziekten niet of slecht behandelbaar zijn. Het is eigenlijk verbazingwekkend dat er zo weinig geneesmiddelen beschikbaar zijn voor leverziekten. En de geneesmiddelen die we hebben zijn niet erg effectief. Patiënten die besmet zijn met het hepatitis C virus krijgen antivirale middelen die slechts in een minderheid van de patiënten effectief zijn. Patiënten met primaire biliare cirrhose, een chronische leverziekte, gebruiken ursodeoxycholzuur. Dit middel geneest de ziekte niet, maar vertraagt slechts het ziekteproces. Daarnaast zijn er een aantal ernstige aangeboren leverziekten, waarvoor een ingrijpende en riskante levertransplantatie op kinderleeftijd nodig is. Het gebrek aan effectieve geneesmiddelen voor

chronische leverziekten is een ernstige zaak omdat de meeste patiënten een slechte prognose hebben. Uiteindelijk moeten deze patiënten vaak een levertransplantatie ondergaan en bovendien hebben zij een verhoogde kans op leverkanker, waarvan de prognose zeer slecht is. Bij acute leverziekten is de situatie nog ernstiger: acute virale hepatitis is een belangrijke oorzaak van acuut leverfalen, waarbij in een relatief kort tijdsbestek een dramatisch functieverlies van de lever optreedt en eigenlijk alleen een levertransplantatie nog redding kan bieden. Zonder levertransplantatie sterft ca. 60-90% van de patiënten met acuut leverfalen. Zowel op grond van ernst als aantal is er dus alle reden om onderzoek te doen naar het ontstaan en beloop van leverziekten. Meer inzicht, met name in de cellulaire processen die ontregeld zijn bij leverziekten, zal op den duur leiden tot nieuwe behandelmethoden.

### ***Wat is er eigenlijk aan de hand bij de verschillende leverziekten?***

Daarvoor is het nodig om iets meer te weten over de verschillende celtypen die aanwezig zijn in de lever. Voor dit verhaal is het belangrijk om te weten dat de functionele levercellen, de hepatocyten, de werkpaarden van de lever zijn en verantwoordelijk zijn voor de leverspecifieke functies. Daarnaast vindt u in de lever de zogenaamde stellaatcellen, fibroblast-achtige cellen die onder normale omstandigheden vitamine A opslaan en bindweefsel produceren waardoor de lever structuur en stevigheid kent. De wanden van de bloedvaatjes in de lever zijn opgebouwd uit endotheelcellen en daartussen vindt u de Kupffercellen: de macrofagen van de lever, die een belangrijke rol spelen bij de afweer tegen allerlei pathogenen. Om u enig idee te geven: u beschikt over zo'n 150 miljard hepatocyten en een slordige 15 miljard stellaatcellen.

Verder dienen wij een onderscheid te maken tussen acute en chronische leverziekten.

Acuut leverfalen kan een complicatie zijn van acute virale hepatitis, maar kan ook veroorzaakt worden door bepaalde geneesmiddelen, een overdosis paracetamol of door recreatief snoepgoed zoals cocaïne en XTC.

Bij acuut leverfalen treedt een massale sterfte op van de functionele levercellen, de hepatocyten, en wel in een zeer korte tijd. Dit verlies aan levercellen is zo dramatisch en plotsling dat de leverfunctie verloren gaat en er een levensbedreigende situatie ontstaat. Levertransplantatie is dan in feite de enige effectieve therapie, maar dan moet er wel een donorlever beschikbaar zijn. De mortaliteit van acuut leverfalen is dan ook zeer hoog: 60-90%.

Bij chronische leverziekten verloopt het verlies van hepatocyten veel geleidelijker en sluipender. Vaak treden pas na jaren klachten op: vermoeidheid, geelzucht, verlies van stollingsfunctie etc. en bij diagnose is de ziekte vaak al zo ver gevorderd dat ook dan transplantatie de enige effectieve remedie is. Een bijkomend gevaar bij chronische leverziekten is leverkanker. Bij chronische leverziekten spelen de stellaatcellen een kwalijke hoofdrol. Deze cellen gaan bij chronische leverziekten prolifereren en bovendien produceren zij veel meer bindweefsel dan nodig is. Dit leidt tot verbindweefseling van de lever, ofwel leverfibrose en cirrhose. De plaats van de hepatocyten wordt ingenomen door bindweefsel en daardoor wordt ook de doorbloeding van de lever serieus verstoord. Hierdoor ontstaat een ernstige complicatie van verhoogde bloeddruk in en voor de lever die portale hypertensie wordt genoemd. Het bloed dat normaal door de lever stroomt zoekt andere wegen om de lever te omzeilen, waardoor o.a. spataderen of varices in de slokdarm ontstaan die kunnen scheuren, waardoor bloedingen optreden die een heftig en vaak fataal beloop hebben. Bij chronische leverziekten moet u vooral denken aan de chronische vormen van virale hepatitis, al dan niet aangeboren cholestatische aandoeningen, zoals primaire biliare cirrhose, stapelingsziekten zoals ijzerstapeling in de lever of hemochromatose en koperstapeling, de ziekte van Wilson.

Erg bekend, maar minder frequent dan u denkt, is chronische leverziekte als gevolg van overmatig alcohol gebruik. Een relatief onbekende chronische leverziekte is non-alcoholische steatohepatitis. Dat is een metabole leverziekte die het gevolg is van vetstapeling in de lever in combinatie met ontsteking en treedt vooral op bij mensen met ernstig overgewicht. Het aantal patiënten met steatohepatitis zal in de toekomst explosief stijgen indien wij onze levensstijl niet aanpassen.

Als wij patiënten met leverziekten beter willen behandelen, dan moeten wij ons richten op strategieën om leverfunctie te behouden, dat wil zeggen om de sterfte van hepatocyten te voorkomen en excessieve bindweefselvorming tegen te gaan, dat wil zeggen, om de woekering van stellaatcellen af te remmen. Dit zijn dan ook de thema's van onderzoek binnen ons laboratorium: meer inzicht te krijgen in de wijze waarop hepatocyten sterven en stellaatcellen prolifereren, zodat we gericht in deze processen kunnen ingrijpen.

### ***Celdood***

Het is nu tijd om enige woorden aan celdood te besteden. Grofweg onderscheiden wij in de celbiologie 2 typen van celdood: apoptose of geprogrammeerde celdood, waarbij de cel actief een programma uitvoert dat tot de dood van de cel leidt: een soort zelfdoding dus. Dit is een strak gereguleerd proces waarbij de cel een aantal stappen moet zetten en bij elke stap kan de cel besluiten het programma wel of niet verder uit te voeren. Dit gereguleerde proces waarbij vele eiwitten betrokken zijn geeft dan ook ruimschoots de mogelijkheid gericht in te grijpen. In schril contrast hiermee staat necrose, of passieve celdood. Dit is een passief proces waarbij de cel niet of nauwelijks iets te beslissen heeft. Het gaat meestal gepaard met een brute aanslag op de integriteit van de cel, waarbij de cel zodanig beschadigt raakt dat herstel niet meer mogelijk is. Het zal duidelijk zijn dat in deze vorm van celdood nauwelijks te sturen valt. Denkt u hierbij bijvoorbeeld aan brandwonden, waarbij huidcellen sterven door necrose. In werkelijkheid is de situatie nooit zo zwart-wit als hierboven afgeschilderd: bij de meeste ziekten die gepaard gaan met celdood, inclusief leverziekten, treden beide vormen van celdood op, waarbij nu eens de ene, dan weer de andere vorm domineert.

### ***Waarom is er eigenlijk geprogrammeerde celdood of apoptose?***

Apoptose is de Griekse term voor het vallen van bladeren in de herst: een natuurlijk en gewenst proces. Dat geldt ook voor apoptose: zonder apoptose is er geen leven. Dat lijkt op het eerste gezicht vreemd, maar een paar voorbeelden kunnen dit verduidelijken. Als er geen apoptose was zou u mij niet kunnen horen. Ik kan mij voorstellen dat dat voor een aantal van u een zegen zou zijn. De reden is dat ik geen mondopening zou hebben en dus ook geen stem. Maar zelfs met mondopening zou u mij niet kunnen horen omdat uw oren dicht zouden zitten. Oren zitten trouwens ook dicht bij velen waarbij apoptose wel normaal functioneert, maar dat is een ander verhaal. Denkt u maar aan Julius Caesar. Verder zou u zonder apoptose een veel groter hoofd hebben omdat de meeste hersencellen tijdens de ontwikkeling tot een volwassen individu verloren gaan als gevolg van apoptose. Apoptose is dus een normaal proces dat nodig is voor een normale ontwikkeling. Ook daarna is apoptose van groot belang, bijvoorbeeld bij de ontwikkeling van het immuunsysteem, om te voorkomen dat er lymfocyten overleven die zich tegen lichaamseigen componenten kunnen richten. Tenslotte worden de meeste kankercellen die in het lichaam ontstaan opgeruimd door apoptose.

Het zal duidelijk zijn dat een eerste doel van ons onderzoek moet zijn om vast te stellen welke vorm van celdood domineert bij een gegeven leverziekte. Dit is geen triviale vraag. Het antwoord op deze vraag ontbreekt nog voor de meeste leverziekten, maar dit antwoord is wel nodig om de juiste strategie voor een interventie te bepalen. Het heeft weinig zin om een anti-

apoptotische therapie toe te passen voor een leverziekte die gekenmerkt wordt door necrose. Hoewel nog lang niet voor elke leverziekte duidelijk is wat de dominante vorm van celdood is, lijkt het erop dat bij acute hepatitis en acuut leverfalen apoptotische celdood domineert, terwijl bij chronische vooral cholestatische leverziekten necrose dominant lijkt te zijn.

Deze inzichten hebben er toe geleid dat strategieën voor de behandeling van acuut leverfalen zich richten op anti-apoptotische interventies. Hoe pak je zo iets aan? Wij hebben er voor gekozen de van nature aanwezige beschermingsmechanismen van cellen te gebruiken. Zoals gezegd moet een cel een heel programma afwerken om uiteindelijk een apoptotische dood te sterven. In dit programma zijn een aantal beslismomenten waarbij de cel besluit wel of niet door te gaan met het apoptotisch programma. Een cel dient namelijk niet bij het minste of geringste in apoptose te gaan. Evolutionair is het erg onhandig wanneer een onschuldige griepje tot massale apoptose van functionele cellen zou leiden. Dat gebeurt meestal ook niet omdat cellen over een aantal anti-apoptotische mechanismen beschikken. Het hangt van de staat van deze anti-apoptotische mechanismen af of het apoptotisch programma wordt voltooid of niet.

Een belangrijk mechanisme waarmee een cel zich beschermt tegen apoptose luistert naar de prozaïsche naam NF- $\kappa$ B. Dit is een zogenaamde transcriptiefactor, een aan/uit schakelaar voor een bepaalde groep genen in ons DNA. De transcriptiefactor NF- $\kappa$ B wordt actief bij ontstekingen en leidt dan tot een verhoogde aanmaak van anti-inflammatoire en anti-apoptotische eiwitten. Er zijn sterke aanwijzingen dat dit beschermingsmechanisme niet werkt bij patiënten met acuut leverfalen. Wij hebben in ons laboratorium kunnen vaststellen dat het repareren van NF- $\kappa$ B functie en dus het repareren van dit specifieke beschermingsmechanisme, apoptotische celdood in een celkweekmodel van acuut leverfalen kan voorkomen. De volgende stap is het identificeren van die specifieke genen die aangestuurd worden door NF- $\kappa$ B, die verantwoordelijk zijn voor dit beschermend effect. Dit zijn namelijk kandidaatgenen voor een eventuele therapie voor acuut leverfalen. Marieke Schoemaker in ons laboratorium heeft het NF- $\kappa$ B-gereguleerde gen cIAP2 geïdentificeerd als een mogelijke kandidaat. Het eiwit cIAP2 blokkeert de functie van caspases, eiwitten die essentieel zijn voor het uitvoeren van het apoptotisch programma. De topmasterstudenten Alice Gerrits en Karin van der Weide hebben een ander kandidaatgen, A1, getest in celkweekmodellen. Het eiwit A1 beschermt op een andere wijze dan cIAP2. A1 voorkomt dat mitochondriën, de energiefabriekjes in de cel, een apoptose-versterkend signaal afgeven. Nader onderzoek zal moeten uitwijzen of verhoogde expressie van deze genen ook in een proefdiermodel van acuut leverfalen bescherming bieden.

Overigens hebben we bij dit onderzoek nog wel af te rekenen met een praktisch probleem: in ons onderzoek en ook dat van anderen op dit gebied wordt het therapeutisch eiwit voorafgaand aan het opwekken van acuut leverfalen toegediend. Dat is natuurlijk niet de situatie waarin de klinicus patiënten met acuut leverfalen ziet. Die ziet deze patiënten pas wanneer het acuut leverfalen volop in ontwikkeling is. In de praktijk zal de therapie dus na het begin van het acuut leverfalen toegediend worden. De vraag is dus of een levercel die reeds stervende is nog uit het schimmenrijk teruggehaald kan worden. Dit is belangrijk onderzoek dat nog in de kinderschoenen staat. Bij een patiënt met acuut leverfalen strekt het proces van massale sterfte van hepatocyten zich uit over een aantal dagen tot enkele weken. Een belangrijke vraag is of dit lang genoeg is om deze patiënten te behandelen en het proces van apoptotische celdood te stoppen.

Een tweede probleem is het volgende: hoewel wij sterke aanwijzingen hebben dat apoptotische celdood inderdaad de dominante vorm van celdood is bij acuut leverfalen, weten wij nog steeds niet of het blokkeren van alleen apoptotische celdood voldoende is om het sterven van hepatocyten te voorkomen en de patiënt te redden. Het zou immers zo kunnen zijn dat een cel die gedoemd is te sterven en die geen apoptose kan ondergaan switcht naar een andere vorm van celdood, bijvoorbeeld necrose, waardoor men van de regen in de drup geraakt. Ook dit onderzoek staat nog in de kinderschoenen.

Tenslotte kleeft er een potentieel risico aan elke therapie die cellen resistent maakt tegen apoptose. Deze cellen hebben immers een overlevingsvoordeel. Indien deze cellen ook nog eens mutaties in hun DNA verzamelen zou dat op termijn kunnen leiden tot de vorming van kankercellen. Voor acuut leverfalen lijkt kortdurende therapie voor de hand te liggen, waarin het proces van apoptose tot staan wordt gebracht en de lever daarna op eigen kracht kan herstellen, zonder dat er een populatie cellen achter blijft met een permanent overlevingsvoordeel.

Bij chronisch cholestatische leverziekten lijkt de dominante vorm van celdood necrose te zijn. Dat is paradoxaal. Bij de meeste chronische leverziekten worden hepatocyten blootgesteld aan een cocktail van cytotoxische stoffen bestaande uit o.a. cytokinen, geproduceerd door ontstekingscellen; galzuren, als gevolg van cholestase, een verstoorde galstroom naar de darm en een groep verbindingen die wij kennen onder de verzamelnaam reactieve zuurstofverbindingen, die in grote hoeveelheden geproduceerd worden door ontstekingscellen en in mitochondriën, de energiefabriekjes van cellen. Onderzoek in ons laboratorium door Laura Conde de la Rosa en Titia Vrenken heeft aangetoond dat elk van deze componenten apoptose kan veroorzaken in normale hepatocyten. Toch doen zij dat niet in een chronisch zieke lever: daar veroorzaken zij necrose van hepatocyten. De verklaring van deze paradox is complex. Zoals gezegd beschikken cellen over beschermingsmechanismen tegen apoptose. Een voorbeeld van deze beschermingsmechanismen hebben wij reeds genoemd: de transcriptiefactor NF- $\kappa$ B. Het onderzoek van de Laura Conde de la Rosa en Titia Vrenken heeft aangetoond dat de cytotoxische stoffen die aanwezig zijn in een chronisch zieke lever tal van anti-apoptotische beschermingsmechanismen kunnen activeren. Dat verklaart nog steeds niet waarom de cytotoxische verbindingen die aanwezig zijn in chronisch zieke levers apoptotische celdood veroorzaken van normale hepatocyten en necrotische celdood veroorzaken van hepatocyten in chronisch zieke levers. Onze hypothese is dat hepatocyten in een chronisch zieke lever de tijd hebben om zich aan te passen aan het cytotoxisch milieu. Deze aanpassing bestaat uit het activeren van anti-apoptotische beschermingsmechanismen. De normale levercellen, die wij in onze experimenten gebruiken kennen dit voorrecht van aanpassen niet, maar worden van het ene op het andere moment aan deze verbindingen blootgesteld. Hetzelfde geldt voor hepatocyten tijdens acuut leverfalen. Ook hier is de tijd ontoereikend voor hepatocyten om zich aan te passen. Daarom is de dominante vorm van celdood bij acute leverziekten apoptose. Het concept van apoptose-resistente hepatocyten in chronisch zieke levers hebben wij recentelijk ontwikkeld en dit concept dient nog experimenteel te worden onderbouwd.

Het concept van apoptose-resistente hepatocyten zal een belangrijk thema worden in ons onderzoek, omdat het een veel betere afspiegeling van de klinische werkelijkheid is. Tot nu toe wordt vrijwel al het experimentele onderzoek naar celdood verricht met normale hepatocyten, d.w.z. hepatocyten afkomstig uit normale levers. Dit is echter niet de klinische werkelijkheid, waarin patiënten met chronische leverziekten zich bij de behandelend hepatoloog melden. Wij zullen onze tot nu toe verkregen inzichten moeten verifiëren in

“chronisch zieke hepatocyten”. D.w.z. hepatocyten geïsoleerd uit proefdieren met een chronische leverziekte.

Meer in het bijzonder zullen wij onze aandacht richten op twee typen “chronisch zieke hepatocyten”. Enerzijds hepatocyten afkomstig uit cholestatische levers, als model voor cholestatische leverziekten zoals primaire biliaire cirrhose en anderzijds “vette” of steatotische hepatocyten als model voor steatotische leverziekten, waarbij vooral non-alcoholische steatohepatitis genoemd moet worden. Dit is een leverziekte die gekenmerkt wordt door chronische ontsteking in een steatotische ofwel vette lever. De incidentie van deze leverziekte is sterk stijgende als gevolg van de toename van overgewicht in onze samenleving. Van hepatocyten afkomstig uit een lever met een cholestatische aandoening, weten wij dat een aantal anti-apoptotische beschermingsmechanismen geactiveerd zijn. Omgekeerd lijken steatotische hepatocyten juist gevoeliger te zijn voor apoptotische stimuli. Dit klopt dan weer met recente bevindingen dat bij steatohepatitis apoptotische celdood een belangrijke rol lijkt te spelen.

Hier blijkt nog maar weer eens hoe belangrijk het is de mechanismen van celdood in “zieke” hepatocyten te ontrafelen. Een anti-apoptotische therapie voor bijvoorbeeld chronisch cholestatische leverziekten lijkt weinig zinvol, terwijl dit voor een aandoening als steatohepatitis wel geschikt lijkt. Overigens moet elke anti-apoptotische therapie voor chronische leverziekten laveren tussen de Scylla van te weinig bescherming tegen apoptose en dus hepatocytensterfte en leverfalen en de Charybdis van te veel bescherming en dus het creëren van een populatie pre-maligne cellen, welke op termijn leverkanker kunnen veroorzaken.

Zoals reeds opgemerkt spelen bij chronische leverziekten de bindweefselproducerende stellaatcellen een belangrijke rol. Deze stellaatcellen raken juist geactiveerd bij chronische leverziekten, hetgeen tot leverfibrose en cirrhose leidt. Hier dient therapie juist gericht te zijn op het afremmen van stellaatcellen, bijvoorbeeld door ze juist gevoeliger te maken voor celdood. Ook hier doet zich een paradox voor: in de chronisch zieke lever zien wij dat hepatocyten dood gaan o.i.v. cytotoxische stoffen. Stellaatcellen worden blootgesteld aan dezelfde stoffen en voelen zich hier juist wel bij: zij prolifereren en raken geactiveerd. Dit betekent dat stellaatcellen zich uitzonderlijk goed hebben aangepast aan een vijandig milieu. Het leren kennen van deze aanpassingen kan ook leiden tot therapie: wanneer wij weten hoe stellaatcellen zich beschermen tegen dit vijandige milieu, dan kunnen wij proberen deze bescherming op te heffen, waardoor stellaatcellen gevoelig worden voor celdood. Het werk van Rebekka Hannivoort en Sandra Dunning in mijn groep is gericht op het vinden van de Achilleshiel van stellaatcellen. Enkele veelbelovende kandidaten voor interventie worden op dit moment onderzocht.

Het is mijn verwachting dat het onderzoek naar het beïnvloeden van celdood bij verschillende leverziekten nog voor jaren onderzoek zal opleveren. Dit geldt zowel voor het afremmen van celdood bij acuut leverfalen, als het bevorderen van celdood, bijv. van stellaatcellen. Gerard Reve wist het al: “Je gaat dood, of je blijft leven, dus het is altijd goed”.

Veel van de concepten en strategieën die ik heb genoemd gelden ook voor chronische darmziekten, zoals de ziekte van Crohn en colitis ulcerosa. Ook bij deze ziekten zien wij voornamelijk necrotische celdood van de functionele darmcellen en ook hier zien wij vormen van aanpassing aan een apoptose-inducerend milieu welke vergelijkbaar is met dat van hepatocyten. In ons laboratorium geven dr. Gerard Dijkstra en dr. Klaas Nico Faber leiding

aan een onderzoeksgroep, bestaande uit Axel van Steenpaal, Lu Zhou, Moniek Gorter, Hans Blokzijl en Lisette Bok, waarin het onderzoek naar celdood bij chronische darmontstekingen centraal staat. In dit onderzoek wordt nauw samengewerkt met prof. Maikel Peppelenbosch van de afdeling Celbiologie.

Nu ik aan het eind ben gekomen van het wetenschappelijke deel van deze oratie is het goed te vermelden dat het onderzoek dat ik tot dusverre heb geschetst niet het enige onderzoek is dat op ons laboratorium wordt uitgevoerd. Onder leiding van dr. Klaas Nico Faber voeren Antonella Pellicoro, Jannes Woudenberg, Martijn Hoeke, Krzysztof Rembacz, Mariska Geuken, Fiona van den Heuvel en Janette Heegsma onderzoek uit naar processen rond galvorming en circulatie van galcomponenten welke van belang is voor onze kennis van cholestatische aandoeningen. Veel van ons onderzoek wordt sinds jaren uitgevoerd in vruchtbare samenwerking met de collega's van het laboratorium voor Kindergeneeskunde onder leiding van professor Folkert Kuipers en professor Henk Jan Verkade. Ik denk dat onze geïntegreerde aanpak heeft geleid tot een uitstekende wetenschappelijke synergie. Ook de goede samenwerking met de groepen rond professor Klaas Poelstra en professor Hidde Haisma van het Universitair Centrum voor Farmacie en dr. Harrie van Goor van de afdeling Pathologie mag niet onvermeld blijven.

In 1993 ben ik in Groningen neergestreken samen met professor Peter Jansen, inmiddels werkzaam aan het AMC te Amsterdam en professor Michael Müller, inmiddels werkzaam aan de Universiteit van Wageningen. Het is zeker ook aan hun inspanningen te danken dat ons onderzoek in Groningen zo'n hoge vlucht heeft genomen. Ik wil hun hiervoor hartelijk danken. Prof. Jan Kleibeuker, hoofd van de afdeling Maag Darm en Leverziekten wil ik danken voor zijn vertrouwen en steun voor ons onderzoek. Manon Homan wil ik bedanken voor het feit dat zij al jaren mijn linker- en rechterhand is en mijn externe geheugen. Tenslotte wil ik dr. Klaas Nico Faber bedanken voor de uiterst plezierige samenwerking. Ik hoop dat het nog lang mag duren.

Het resterende deel van deze oratie wil ik besteden aan de omstandigheden waaronder onderzoek in Nederland verricht wordt. Ook hier blijkt zich een kunst van het niet sterven te hebben ontwikkeld. U ziet hier een werk van Lorenzetti, getiteld "De gevolgen van goed bestuur". Als alles goed is, klaagt niemand en zijn we snel uitgesproken. Daarom snel naar het schilderij van Lorenzetti dat aan de tegenoverliggende muur in het gemeentehuis van Siena hangt, "De gevolgen van slecht bestuur".

De leidende positie die Nederland had op het gebied van onderwijs en wetenschappen is in de afgelopen decennia in hoog tempo verkwanseld. Nederland bungelt nu onderaan als het gaat om investeringen in kennis en onderwijs. Niet alleen in vergelijking met onze EU-partners, maar ook in vergelijking met Aziatische landen als Singapore, Korea en Japan. Deze teloorgang kent oorzaken en gevolgen.

De belangrijkste oorzaak is dat kennis en wetenschap niet hoog op de politieke agenda staan. Het is geen "sexy issue" waar snel mee te scoren valt. Achtereenvolgende kabinetten van verschillende politieke signatuur hebben gemeend het onderwijs en vooral wetenschappen als sluitpost van de begroting te beschouwen. Wetenschap moet dus aantrekkelijk worden, niet alleen als politiek thema, maar zeker ook in het onderwijs. Met dat onderwijs is het namelijk al even treurig gesteld. Wij zijn in Nederland afgezakt naar een situatie waarin eerstejaars studenten eerst bijgespijkerd moeten worden in Engels en Wiskunde, omdat zij anders het 1<sup>e</sup>-jaars niveau niet aankunnen. Dat krijg je ervan als je het niveau van exacte vakken in het



middelbaar onderwijs voortdurend verlaagt en ze samen met andere vakken op een vage hoop gooit. Het betekent dus ook dat investeren in beter onderwijs niet alleen financiële investeringen vraagt maar ook het enthousiasmeren en populariseren van exacte vakken onder scholieren. Helaas moeten wij echter constateren dat de investeringen in onderwijs in Nederland al jaren dalende zijn.

Een tweede oorzaak is de Nederlandse houding tegenover ambitie en excelleren. In Nederland geldt helaas nog al te vaak het credo "Doe maar gewoon dan doe je al gek genoeg". Deze mentaliteit leidt onherroepelijk tot een verarming van onze samenleving en een verspilling van talent. Als eindverantwoordelijke voor de Topmaster opleiding Medical and Pharmaceutical Drug Innovation van de graduate school GUIDE, maak ik mee dat Nederlandse studenten zeggen niet in deze Topmasteropleiding geïnteresseerd te zijn. Immers, deze opleiding is bedoeld voor de top 10% van potentiële masterstudenten en zal dus wel een opleiding voor nerds en vakidioten zijn, waar je bovendien nog hard moet werken ook! Het is geen toeval dat deze Masteropleiding vooral bevolkt wordt door buitenlandse studenten. En dit terwijl de studenten die uitstromen in deze opleiding een promotietraject naar keuze kunnen volgen en dus een fantastische uitgangspositie hebben voor een wetenschappelijke carrière. Er is dus ook een mentaliteitsverandering onder studenten nodig.

Een derde belangrijke oorzaak voor de dreigende achterstand van Nederland op wetenschappelijk gebied is natuurlijk geld. Ondanks alle mooie woorden uit Den Haag over kenniseconomie blijft het bij groots denken en klein financieren. De Lissabon-doelstelling van de EU om meer te investeren in kennis wordt bij lange na niet gehaald. Aan de andere kant zien we dat in Den Haag alles mogelijk is met een goede lobby. Kennelijk hebben wij die dus niet en onze collega's in bijvoorbeeld de transport en handelssector wel. Het is verbijsterend te moeten constateren dat in dit land 2<sup>e</sup> Maasvlaktes, Hogesnelheidslijnen en Betuwelijnen aangelegd kunnen worden met miljarden Euro's belastinggeld zonder enig hard bewijs voor economisch nut. De kostenoverschrijdingen van de aanleg van de Noord-Zuid lijn in Amsterdam evenaren het totale budget voor grootschalige wetenschappelijke initiatieven. Als klap op de vuurpijl kan in dit land serieus gedebatteerd worden over de besteding van zo'n 4 miljard Euro voor een tunnel om een lokaal file probleem in de periferie van Nederland, tenminste ten opzichte van Groningen, op te lossen, die dan waarschijnlijk enkele kilometers verderop weer opnieuw ontstaat. Hier worden zonder enige onderbouwing miljarden over de balk gegooid. Je kunt ook zeggen: dat is erg knap van de betreffende lobby, hadden wij die maar! En daar wringt hem nu juist de schoen: wetenschap heeft een slechte lobby in Den Haag, daar valt nog veel winst te behalen. Dus mocht u nog een wending aan uw carrière willen geven, dan liggen hier uw kansen. Ik zal de eerste zijn om op u te stemmen.

Een vierde oorzaak die eveneens met geld te maken heeft is de verdeling van het beschikbare geld. Wij zien dat geld voor wetenschappelijk onderzoek, afkomstig uit de aardgasbaten, verdeeld worden door middel van subsidierondes voor specifiek, vaak toegepast onderzoek, waarbij ook nog allerlei eisen worden gesteld met betrekking tot samenwerking met de private sector en economisch nut. Allemaal heel mooi en allemaal heel noodzakelijk, u zult mij hier niet over horen klagen, maar deze initiatieven gaan ten koste van de zogenaamde 1<sup>e</sup> geldstroom vanwege de hoge matchingsverplichtingen voor universiteiten. Bovendien zijn dit incidentele subsidiepotten. Er wordt op dit moment te weinig geïnvesteerd in het structureel verhogen van de vrij besteedbare 1<sup>e</sup> geldstroom, waardoor aan universiteiten een cultuur ontstaat van verdelen van armoede. Het is te veel om te sterven, maar te weinig om te overleven. De conclusie van het rapport Chang, door de Minister van Onderwijs Cultuur & Wetenschappen zelf in het leven geroepen is, op dit punt heel duidelijk. Deze commissie pleit

voor een forse verhoging van de 1<sup>e</sup> geldstroom. Het is een teken aan de wand dat de Minister dit door haar zelf gevraagde rapport in een diepe la heeft weggestopt en er tot dusverre niet op heeft gereageerd.

Een ander punt van zorg met betrekking tot de besteding van overheidsgeld voor onderzoek is het toenemende accent op valorisatie. Dat is het fenomeen dat overheidsgeld alleen wordt toegekend aan onderzoek dat op afzienbare termijn economisch nut oplevert. Dit blind staren op economisch gewin op korte termijn is fnuikend voor fundamenteel onderzoek. Bovendien is het maar de vraag of onderzoek op die manier te sturen is. Albert Einstein zou in Nederland grote moeite hebben om overheidssubsidies voor wetenschappelijk onderzoek binnen te halen en hetzelfde geldt waarschijnlijk voor de meeste Nobelprijswinnaars.

Wat zijn de gevolgen van dit beleid voor de langere termijn. In 1988 kreeg Noorwegen de Olympische Winterspelen voor 1994 toegewezen. Vanaf dat moment verveelvoudigde de Noorse overheid haar budget voor topsport. Tot en met 1988 figureerde Noorwegen rond plaats 10 in het medailleklassement. Tijdens de Olympische Winterspelen van 1992 eindigde Noorwegen op de 3<sup>e</sup> plaats in het medailleklassement en in 1994 in Lillehammer behaalde Noorwegen de 2<sup>e</sup> plaats in het medailleklassement. Een wetenschappelijke variant van een dergelijk programma wordt op dit moment uitgevoerd door landen als Finland, Singapore en Korea. Op de langere termijn betekent dit dat wij door deze en andere landen zullen worden overvleugeld en onze positie als wetenschappelijk hoog ontwikkeld land zullen verliezen. Dat is voor een kenniseconomie als Nederland uiteraard rampzalig. Bij ongewijzigd beleid zal het steeds minder aantrekkelijk worden om hoog opgeleid te worden omdat de banen hiervoor in Nederland niet meer beschikbaar zijn. Immers, belangrijke researchcentra van het bedrijfsleven zullen in toenemende mate worden verplaatst naar landen waar de bevolking wel hoog opgeleid wordt. De brain-drain zal toenemen, de inkomsten uit de krimpende Nederlandse kenniseconomie zullen afnemen en tenslotte zullen wij het lage lonen land van de toekomst worden. Dan zijn we verdreven uit het paradijs en steken wij asperges in Oost-Europa.

### ***Hoe dit proces te stoppen en om te keren?***

Het onderwijs, met name in de exacte vakken, moet verbeterd worden en aantrekkelijker worden gemaakt. Toegang tot de universiteit dient slechts bepaald te worden door intellectuele en niet financiële capaciteit. Wat dat laatste betreft konden wij onlangs in de kranten lezen dat in het verkiezingsprogramma van een politieke partij het standpunt wordt ingenomen dat het collegegeld kostendekkend moet zijn. Dit leidt tot een verveelvoudiging van collegegelden. Misschien dat Saoedische studenten dit nog wel kunnen betalen, maar vele Nederlandse studenten niet. Het is ook een onzinnige gedachte dat collegegeld kostendekkend moet zijn. Via onze belastingen draagt iedereen bij aan de onderwijsbegroting. Om alleen onderwijsconsumenten hiervoor te laten opdraaien is onverantwoord. Stelt u zich eens voor dat u het slachtoffer wordt van een misdrijf en u voor de politieinzet die nodig is om het misdrijf op te lossen een kostendekkende prijs moet betalen. Dan zou het land te klein zijn.

Ambitie en boven het maaiveld uitsteken dient van haar negatieve imago ontdaan te worden. Je kunt veel van de Amerikanen zeggen, maar niet dat ze talent en de wil om te excelleren niet op waarde weten te schatten. Opmerkingen als “een plaats bij de eerste tien is toch ook mooi”, zul je in Amerika niet horen en ook in Nederland moet dat maar eens afgelopen zijn.

Er dient, heel simpel, meer geld te worden geïnvesteerd in wetenschap en vooral dient de verdeling van geld over de verschillende geldstromen zorgvuldig te geschieden. Een structurele versterking van de 1<sup>e</sup> geldstroom is absoluut noodzakelijk om de verdeling van

armoede te stoppen. Hiervoor is een omslag in het denken in politiek Den Haag noodzakelijk. Er dient een krachtige lobby op gang te komen om de verantwoordelijke politici te bekeren. Overigens kunnen universiteiten zelf ook nog bijdragen aan een beter onderzoeksklimaat. Een verregaande samenwerking en afstemming van activiteiten tussen universiteiten leidt tot een beter rendement. De opmars van België als biotechnologische grootmacht is voor een belangrijk deel toe te schrijven aan het Vlaams Interuniversitair Instituut voor Biotechnologie, een universiteit-overstijgend initiatief. Eerlijkheidshalve dient hierbij te worden opgemerkt dat niet alleen betere samenwerking, maar ook een verdubbeling van het Vlaamse onderzoeksbudget hiertoe heeft bijgedragen. Opnieuw een bewijs dat zonder extra geld onze positie gevaar loopt.

Ten slotte dient voor onderzoekers die geïnteresseerd zijn in een wetenschappelijke carrière een duidelijk perspectief op een loopbaan te worden geboden. Hier ligt een taak voor universiteiten. Het scouten en behouden van toptalent voor onderzoek dient actief ter hand te worden genomen. De diverse topmasteropleidingen aan deze universiteit zijn daar een mooi voorbeeld van. Deze selectieve researchmasters mikken op de top 10% studenten uit binnen en buitenland. Het idee is dat deze topmaster opleidingen het academische kader van de toekomst leveren. Voor deze opleidingen dient de instroom van excellente studenten, met name uit Nederland, vergroot te worden. Hier ligt een grote uitdaging voor de graduate schools die een topmaster opleiding verzorgen, maar ik ben er van overtuigd dat deze aanpak werkt. Daarnaast dienen universiteiten actief beleid te vormen om net-gepromoveerde en getalenteerde onderzoekers gedurende enkele jaren een postdoc positie aan te bieden met de verplichting hiervan tenminste 1 jaar in het buitenland door te brengen. Een belangrijk obstakel hierbij is de eenzijdige nadruk op promoties voor de financiering van universiteiten. Er dient derhalve een financieringssysteem te komen waarbij ook rekening wordt gehouden met aantallen postdocs en minder nadruk wordt gelegd op aantallen promoties.

Uiteraard is het aan de toekomst om een oordeel te vellen over onze daden van nu. Toch durf ik te voorspellen dat bij ongewijzigd beleid onze positie als kennisland verloren zal gaan en dat drastische maatregelen nodig zijn om alsnog de wetenschappelijke hemel te bereiken. U ziet hier het “Laatste Oordeel” van Michelangelo, één van de hoogtepunten uit de Renaissance, een periode waarin ongekend royaal werd geïnvesteerd in kunst, cultuur en wetenschappen. Denkt u maar aan Leonardo da Vinci. Wij staan nu voor de beslissing om dit kunststuk te herhalen en een Renaissance in de wetenschap na te streven of om onze kennis te grabbel te gooien.

### ***Dames en heren,***

Aan het eind van deze oratie wil ik enkele mensen noemen die hebben bijgedragen aan het feit dat ik hier nu sta.

Professor Paul Yap wil ik danken voor de begeleiding tijdens mijn eerste stappen op het gladde ijs van de wetenschap. In mijn Groningse periode heeft professor Peter Jansen een belangrijke rol gespeeld in de mogelijkheden om mijn carrière in alle vrijheid vorm te geven. Mijn ouders wil ik danken voor al het vertrouwen en vooral alle vrijheid die zij mij bij alle keuzes in mijn leven hebben geschonken. Pake, mijn schoonvader, kan hier vandaag helaas niet aanwezig zijn, maar zijn interesse in mijn doen en laten, ook nu nog, waardeert ik enorm.

En tenslotte Syt en Nynke: jullie zijn het bewijs dat er ook een kunst van het genieten van het leven is.

Ik heb gezegd!