

University of Groningen

Over genen en stamcellen, en de droom van een langlevend genoom

Haan, Gerald de

IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

Document Version

Publisher's PDF, also known as Version of record

Publication date:

2006

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

Citation for published version (APA):

Haan, G. D. (2006). *Over genen en stamcellen, en de droom van een langlevend genoom*. s.n.

Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

Over genen en stamcellen, en de droom van een langlevend genoom

REDE

Uitgesproken bij de officiële aanvaarding van het ambt van hoogleraar in de
Celbiologie, in het bijzonder de Moleculaire biologie van stamcellen aan de
RijksUniversiteit Groningen op dinsdag 27 juni 2006.

door

Dr. Gerald de Haan

Mijnheer de Rector Magnificus, dames en heren, jongens en meisjes,

Ik sta hier voor u vrijwel een jaar nadat mijn benoeming als hoogleraar een feit werd. Ik heet u allen welkom en dank u alvast bij voorbaat zeer hartelijk voor uw komst. Voor sommigen van u was de reis kort. Velen echter zaten vanochtend vroeg reeds in de auto of trein, en voor enkelen ving de reis aan in een van onze overzeese gebiedsdelen, hetzij in de Cariben, hetzij in de Wadden. I have to apologize at the outset for those of you whose lack of comprehension of the Dutch language prohibits detailed understanding of this lecture. If your neighbours start laughing just assume something funny has been said. Ik heb dus een jaar toe kunnen leven naar deze dag en in de tussentijd heb ik van vele kanten de vraag moeten beantwoorden hoe dat nu eigenlijk gaat, zo'n oratie. De instructies waren eenduidig. 'Je hebt een half uur, het gaat over de wetenschap, en het is niet gebruikelijk jan en alleman te gaan bedanken'. Dat u het maar alvast weet...

Ik ga u iets vertellen over genen en stamcellen, dat is uiteindelijk waar ik mijn benoeming aan te danken heb. Als ik u iets wil vertellen over genen zal ik u iets moeten uitleggen over genetica, de erfelijkheidsleer. Misschien denken sommigen van u dat genetica ingewikkeld is, maar dat is een misverstand. Niets in de biologie is ingewikkeld. Er zijn veel processen in de biologie die we niet begrijpen, maar telkenmale als deze onbekendheden opgehelderd worden blijken de onderliggende mechanismen verrassend eenvoudig te zijn. Verwart u onbekendheid dus niet met ingewikkeldheid. Vermengt u onbekendheid dus zeker niet met angst. Voor sommigen onder u kent de technologie van een benzinemotor geen geheimen. Bij een van onder de motorkap opstijgend ratelend geluid zult u niet verstarren van angst. Als wij echter met ons gezin op de Duitse Autobahn een immer veranderend mengsel van witte en diepblauwe rookkolommen uit de uitlaat van onze Plymouth zien opstijgen, slaat ons de schrik om het hart. Wij begrijpen niet wat er aan de hand kan zijn en vrezen het ergste. Ik geef toe, na vele jaren rook ebt dit angstgevoel wel wat weg.

De genetica dus. Velen van u hebben kinderen, en een ieder in deze zaal heeft ouders. U weet allen hoe en waarin uw kinderen lijken op u, en welke eigenschappen u geërfd denkt te hebben van uw ouders. Soms is dit heel eenvoudig vast te stellen; twee bovengemiddeld lange ouders krijgen vrijwel onveranderlijk bovengemiddeld lange kinderen. Een Indische moeder en een achterhoekse vader krijgen mooie lichtbruine dochters. Soms is genetica lastiger te doorgronden. Twee kerngezonde ouders krijgen een dochter met ernstige reuma.

Ik ga u uitleggen wat DNA is, wat genen zijn, hoe deze bepalen wat voor eiwitten er gemaakt kunnen worden, en hoe zij de biologie regeren, en dus ook stamcellen. In de kern van elke cel in ons lichaam liggen DNA moleculen opgeslagen, ook wel chromosomen genoemd. Alle chromosomen bijelkaar noemen we het genoom. Hoe die DNA moleculen er precies uitzien is hier niet zo relevant, net zo min als het relevant is om voor de besturing van een auto een benzinemotor te moeten kunnen doorgronden. Het voldoet hier als u zich voorstelt dat een enkel DNA molecuul (u heeft er als het goed is 46, 23 van uw vader en 23 van uw moeder) een langgerekte keten is waar de informatie in te lezen valt die toestaat dat eiwitten gemaakt worden. Ik lees u een stuk DNA voor: AAGCTTCGTTAAAGGCCT. Ik zie u denken, ik hoor alleen maar letters, ik zie geen begin noch eind. Welnu, ik geef u de volgende tekst, eveneens een brij aan letters, waar op het eerste gezicht ook kop noch staart aan te

ontwaren valt. WATDOENDIEMEIDENDAAR. Maar als u iets beter luistert, en de juiste scholing hebt genoten om de nederlandse taal te kunnen doorgronden, herkent u onmiddellijk patronen. W-A-T- WAT D-O-E-N DOEN D-I-E DIE M-E-I-D-E-N MEIDEN D-A-A-R-. Wat doen die meiden daar? U herkent woorden, en kunt al spoedig de tekst lezen. Als u de juiste scholing hebt genoten om DNA te lezen kunt u ook in deze volgorde van symbolen een patroon herkennen. Zoals de 26 letters van ons alfabet in bepaalde, (maar niet alle), combinaties koderen voor een woord, zo koderen de 4 letters die symbool staan voor de bouwstenen van DNA voor een keten van aan elkaar verbonden aminozuren, een eiwit. Rosetta's steen van de biologie.

In tegenstelling tot de letterkundige taal, die tussen de verschillende bevolkingsgroepen die deze aarde bewonen enorm uiteenloopt, spreekt het DNA van alle levensvormen dezelfde taal. Een stuk menselijk DNA dat ingebracht wordt in een bacterie hoeft geen inburgeringscursus te ondergaan om optimaal te functioneren. Genomen integreren moeiteloos. Darwin zou hebben gejuicht. Een belangrijk en groeiend deel van de geneesmiddelen die patiënten gebruiken (ik noem insuline, stollingsfactoren, groeihormonen) wordt via deze zogenaamde recombinant DNA technologie geproduceerd. Daar is helemaal niets mysterieus aan. We knippen bijvoorbeeld een stuk DNA dat kodeert voor het eiwit erythropoietine uit een willekeurige menselijke cel, plakken het in een bacterie, kweken miljarden bacteriën die nu allemaal menselijk erythropoietine uitscheiden, zuiveren erythropoietine, en injecteren het in patiënten met bloedarmoede (of in uzelf als u wielrenner bent).

Een stuk DNA dat kodeert voor één enkel eiwit noemen we een gen. Hoeveel genen bestaan er eigenlijk in de mens? Sinds enige jaren kennen we de vrijwel exacte volgorde van ons DNA, ons genoom. U hebt daar ongetwijfeld over gehoord. Voor het eerst in de miljoenen jaren durende geschiedenis van de ontwikkeling van biologische levensvormen op aarde kennen we alle bouwstenen waaruit deze bestaan. Deze informatie is voor iedereen toegankelijk via Internet. Op dit moment lijkt het erop dat er ongeveer 30,000 genen zijn die vertaald kunnen worden naar één of meerdere eiwitten. Wist u overigens dat de nederlandse overheid voor ongeveer een zelfde bedrag waarvoor zij destijds de Betuwelijn heeft aangelegd ook eigenhandig het hele humane genoom had kunnen ontrafelen?

De analogie met de revolutie die de geografische wetenschappen honderden jaren geleden ondergingen toen voor het eerst gedetailleerde kaarten van de wereld ter beschikking kwam is evident. Stelt u zich voor, u trok in de 17^e eeuw overland zuidwaarts richting Afrika, zonder enig besef wat u tegen zou komen, noch hoe lang de reis zou zijn. U wist niet wat er om de hoek zou liggen, en hoeveel bochten u nog zou moeten ronden. En zie nu, via Google Earth is iedere plekje op deze aarde vanuit elke met het internet verbonden huiskamer te bewonderen. Is er iemand die deze kennis liever niet had bezeten? Zouden er destijds ook ethische discussies zijn geweest over de noodzakelijkheid van dergelijke exploraties? Zo moeten we onze kennis van het genoom van de mens en van vele andere organismen, verwelkomen als een ongekende kans om inzicht te krijgen in de evolutie van ons ontstaan, en tevens in de mogelijkheden voor onze toekomst. Angst voor DNA is misplaatst. Ik schetste u net een voorbeeld van de zogenaamde recombinant DNA technologie, het laten produceren van menselijk erythropoietine door bacteriën. De regelgeving die de overheid wetenschappers oplegt in het kader van recombinant DNA technologie is buiten elke proportie. Van recombinant DNA technologie is nog nooit een gezond

persoon ziek geworden, maar wel vele zieke personen gezond. Hetzelfde geldt voor de krampachtige manier waarop de discussie gevoerd wordt over het bewaren van DNA profielen, bijvoorbeeld in het kader van misdaadbestrijding. Een programma als Opsporing Verzocht kan zonder probleem gedetailleerde video-opnamen van daders van roofovervallen uitzenden, maar als men meldt dat het DNA van een mogelijke dader op de 345,000ste base van het derde chromosoom een lettercode A heeft is het hek van de dam. Er is gevoelige genetische informatie gelekt. Regelmatige bezoekers van de Verenigde Staten zullen hebben bemerkt dat men daar bij binnenkomst verplicht is twee vingerafdrukken en een foto te laten maken. Ik zou zeggen, een kwak sputum boordevol DNA is effectiever. Ik zou het met liefde afstaan.

Alle eigenschappen van een cel komen tot uitdrukking in de activiteit van eiwitten. We nemen een voorbeeld dat u allen kent; het eiwit hemoglobine. U weet dat hemoglobine het eiwit is dat uw bloed rood kleurt, en wellicht weet u ook dat dat komt omdat elk hemoglobine molecuul een beetje ijzer aan zich kan binden. Dit ijzer zit daar niet voor de mooie kleur, maar kan op zijn beurt zuurstof binden, en zo fungeert hemoglobine, gevangen in rode bloedcellen dus als zuurstoftransporteur. Ergens in ons DNA, om precies te zijn op het 11^{de} chromosoom ligt een code verscholen die vertaald kan worden naar een ketting van 105 aminozuren die gezamenlijk het hemoglobine-eiwit vormen. Als er ergens een fout ontstaat in de hemoglobine DNA code kan dit leiden tot de vorming van een afwijkende ketting van aminozuren, en dus tot een hemoglobinemolecuul dat defect is en bijvoorbeeld geen zuurstof meer kan transporteren. In tegenstelling tot een tyfout in een boek, waar ons geoefend brein eenvoudig overheen leest en het correcte woord invult, is de DNA vertaalmachine niet in staat fouten te interpreteren en te corrigeren, en een simpele DNA fout kan desastreuze effecten hebben. In het geval van hemoglobine noem ik ziekten als sikkelcelanemie of thalasemie als voorbeeld. Andere aansprekende voorbeelden, zeker voor sommigen onder u, zijn Duchenne spierdystrophie of cystische fibrose.

Bijna genoeg genetica. De paar ziektebeelden waaraan ik refereerde zijn genetisch gesproken eenvoudig te begrijpen. Er is sprake van een enkel defect gen, en het bezit van 1 of 2 defecte kopieën resulteert in het ziektebeeld. Vanwege de relatief eenvoudige overervingspatronen van dergelijke ziektebeelden en zeker na het in kaart brengen van het humane genoom, is het identificeren van de onderliggende DNA mutaties meestal vrij eenvoudig. Men zou zelfs kunnen stellen dat de genetische oorzaak van de meeste van dergelijke ziekten nu wel bekend is. Helaas echter overerven verreweg de meeste ziekten, ik noem kanker, astma, reuma, en diabetes niet eenvoudig. Bepaalde vormen van kanker komen vaker voor in bepaalde families dan in andere, maar zelfs in aangedane families kan de kans op het werkelijk ontwikkelen van de ziekte vrij klein blijven. Het moge duidelijk zijn dat wat geldt voor ziekten zeker ook geldt voor normale, niet met ziekte geassocieerde, eigenschappen. Ik noem u een scala: lichaamskleur, lichaamsbouw, sportiviteit, muzikaliteit, gedrag, en ja ook, intelligentie en veroudering. Ik wil niet beweren dat variatie tussen mensen voor wat betreft bovengenoemde eigenschappen uitsluitend genetisch bepaald is, maar andersom is het zeker ook niet zo dat het niet onmiddellijk kunnen aantonen van een simpel overervingspatroon uitsluit dat deze eigenschappen voor een groot deel een genetische oorzaak hebben. Vele eigenschappen, ook ziekmakende, ontstaan doordat meerdere eiwitten, die gekodeerd worden door meerdere genen, met elkaar

functionele interacties aangaan. Het betreft hier zogeheten polygene, complexe, eigenschappen.

Ik geef een voorbeeld. Stel een vader en een moeder, beiden van normaal gewicht, krijgen 6 kinderen waarvan er één duidelijk aan vetzucht lijdt. Er kan hier sprake zijn van een erg sterke genetische component. Stel de vetzucht in de dikke zoon wordt veroorzaakt door een samenspel van 3 onafhankelijk van elkaar overervende genen. Eén gen zorgt er bijvoorbeeld voor dat de jongen een nimmer afnemend hongergevoel heeft, een ander gen zorgt ervoor dat de suikers die de jongen tot zich neemt versneld worden omgezet in vet en het derde gen tot slot zorgt ervoor dat het opgeslagen vet vrijwel onmogelijk kan worden afgebroken. Ik fantaseer, u kunt zelf vele andere redenen bedenken. Het is heel goed mogelijk dat de vader dezelfde twee genen die in principe tot vetopstapeling leiden bij zich draagt, maar dat het gen dat tot het konstante honger gevoel leidt bij hem afwezig is, met als gevolg dat de vader dus niet zo veel eet. Derhalve uit zich bij de vader geen vetzucht. In tegenstelling, de moeder heeft konstant honger en eet veel, maar bij haar leidt dit niet tot vetophoping, aangezien zij de twee genen die hiertoe aanzetten mist. De zoon uit dit gezin van 6 kinderen heeft dus de pech dat hij ontstaan is uit de versmelting van een zaadcel en een eicel waarin net deze unieke combinatie van in dit geval minder gewenste genen is samengekomen. Zijn broers en zussen hebben door kans een andere combinatie van genen geërfd en zijn niet 'aangedaan'. Multigene aandoeningen dus. Ik voorspel u dat het genetisch onderzoek van de komende decennia in het teken zal staan van dit soort overervingspatronen.

Enkele jaren geleden was ons lab betrokken bij de oprichting van het zogenaamde Complex Trait Consortium, een groep wetenschappers die geïnteresseerd is in het ontwikkelen van methoden en technieken om dergelijke complexe genetische eigenschappen te ontrafelen. Opnieuw, de term 'complex' duidt hier niet op moeilijk, want de achterliggende genetica is op zich eenvoudig, maar duidt op het feit dat meerdere genetische factoren een rol spelen. Na bijeenkomsten in Memphis, Oxford en Bar Harbor, hebben wij, samen met de groep van Ritsert Jansen vorig jaar in Groningen de 4^e versie van dit congres georganiseerd. Onze Rector hield nog een gloedvolle slottoespraak over de genetische component die een rol speelt bij taalverwerking. Over complexe eigenschappen gesproken.....

U weet inmiddels iets over genen, en ik ga het nu over stamcellen hebben. Ik ga u uitleggen wat stamcellen zijn, wat bloedvormende stamcellen zijn, waarom ik denk dat stamcellen een essentiële rol spelen bij veroudering, en hoe we door de genetica van stamcelregulatie te bestuderen veel kunnen leren over hoe stamcellen hun werk doen.

Laten we eerst vast stellen wat stamcellen zijn, en wat voor sóort stamcellen er zijn. U denkt bij stamcellen aan Dolly het gekloneerde schaap. U denkt aan navelstrengbloed en vraagt zich af of u straks naast de pot piest omdat uw navelstrengstamcellen kort na uw geboorte werden vernietigd. Wellicht denkt u ook aan beenmergtransplanties bij kankerpatienten.

In de eerste paar dagen na de bevruchting van een eicel door een zaadcel ontstaat een klein bolletje cellen, de blastocyst, met het blote oog niet waarneembaar. Meestal vindt een dergelijke bevruchting en het uitgroeien van het klompje cellen in de

eileiders plaats, maar het kan ook prima buiten het lichaam om, zoals vele honderduizenden uit 'in vitro fertilisatie' ontstane reageerbuisbabies bewijzen. Ergens in dit klompje ligt een groepje cellen waaruit normaal gesproken het menselijke foetus ontstaat. Meer dan twintig jaar geleden heeft men in muizen al aangetoond dat als dergelijke cellen uit een blastocyst worden geïsoleerd en gekweekt worden in plastic schaalpjes, deze cellen vrijwel eeuwig kunnen doorgroeien. Niet alleen dat, deze cellen zijn ook in staat uit te rijpen in alle weefsels die in een volwassen individu aangetroffen worden. Ze kunnen echter niet meer zelfstandig uitgroeien tot een intact organisme. Deze cellen, die dus eigenlijk alleen buiten het lichaam om bestaan, noemt men embryonale stamcellen.

Toen in 1998 beschreven werd dat dergelijke cellen ook uit menselijke blastocysten konden worden geïsoleerd was het niet moeilijk voor een beetje alerte wetenschapper of biotechnologisch industrieel zich voor te stellen dat dergelijke cellen een aanzienlijk medisch potentieel hebben. De afgelopen jaren zijn er dan ook vele onderzoeksgroepen geweest die geprobeerd hebben om, buiten het lichaam om, uit dergelijke embryonale stamcellen insuline-producerende cellen, hartspiercellen, hersencellen, en ook bloedvormende cellen te genereren. In Groningen is enige jaren geleden het Groninger Stamcelcluster gevormd, met als algemeen doel om de verschillende stamcelonderzoekers binnen deze universiteit met elkaar te laten interacteren, en met als specifiek doel om toestemming te krijgen van de Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek om binnen het UMCG humane embryonale stamcellijnen te genereren. In beide doelen is het stamcelcluster, uiteindelijk, moet ik er misschien aan toevoegen, geslaagd. Enkele weken geleden bleek dit eens te meer tijdens onze eerste Groningen stamcelsymposium.

De stamcellen echter waar wij ons in ons lab ons onderzoek op richten hebben weinig tot niets te maken met deze embryonale cellen. In ons lab richt het onderzoek zich op bloedvormende, ook wel hematopoïetische, stamcellen, zoals die voorkomen in het beenmerg van mij en hopelijk ook u.

Voor ik u verder inwijd in de finesses van ons onderzoek, hecht ik eraan hier te vermelden dat ons onderzoek waarin de normale bloedcelontwikkeling centraal staat natuurlijk nauw aansluit bij onderzoek zoals dat plaats vindt bij de afdeling Hematologie onder leiding van collega's Vellenga en Kluin-Nelemans, waarin de abnormale, hetgeen vaak wil zeggen, leukemische bloedcelvorming bestudeerd wordt. Reeds een tiental jaren voor een unie van AZG en Medische Faculteit van kracht werd, organiseerden de toenmalige werkgroep Experimentele Hematologie, opererend binnen de Fysiologische Chemie, en de vakgroep Hematologie reeds gezamenlijke werkbesprekingen. Ondanks het feit dat de beide onderzoeksgroepen nu ondergebracht zijn in verschillende sectoren zoals het UMCG die inmiddels kent, ben ik ervan overtuigd dat deze vruchtbare samenwerking niet in gevaar komt. Onderzoek kan lokaal ingebed zijn in faculteiten, onderzoeksscholen, onderzoeksinstituten, discipline groepen, sectoren, en wellicht ben ik nog een laag vergeten, maar het is relevanter dat waar men elkaar nodig heeft en elkaar iets te bieden heeft, men elkaar vindt.

Hematopoïetische stamcellen dus. Zoals u wellicht weet worden vrijwel al uw bloedcellen, waarvan u een stuk of 10 verschillende soorten hebt, gemaakt in het beenmerg. Rode bloedcellen, witte bloedcellen en bloedplaatjes, allemaal vinden ze hun oorsprong in het beenmerg. Het bijzondere is dat bloedcellen, zodra ze zich in de

bloedbaan bevinden, maar een heel kort leven beschoren is. Rode bloedcellen in de mens leven nog een dag of 100, maar bloedplaatjes slechts een dag of 10, en de meeste witte bloedcellen leven slechts enkele dagen. Waarom deze cellen ieder voor zich een karakteristieke levensduur hebben is volledig onbekend. Als er niet gezorgd zou worden voor een nietaflatende adequate aanmaak van nieuwe bloedcellen zou het er slecht uitzien. Binnen enkele dagen zouden infecties en bloedingen optreden, en er zou zich snel een ernstige bloedarmoede ontwikkelen. Gelukkig bevinden zich in het beenmerg een kleine groep hematopoietische stamcellen. Deze ongedifferentieerde stamcellen bezitten een enorme delingsactiviteit, en zijn in staat alle bloedceltypen te genereren. Dus, witte bloedcellen, rode bloedcellen, bloedplaatjes, cellen die in het geheel niet op elkaar lijken en sterk uiteenlopende functies hebben, al deze cellen kunnen worden geproduceerd door één enkele hematopoietische stamcel. De stamcellen zorgen er voor dat er ieder uur miljarden nieuwe bloedcellen in uw bloedvaten vrijkomen om hun werk te doen, en hun verloren gegane voorlopers te vervangen. Het is duidelijk dat stamcellen uiterst belangrijk zijn voor een goed functionerend bloedvormend systeem. U kunt als bloeddonor eenvoudig een half liter rode bloedcellen afstaan met daarin miljarden cellen, deze worden in een mum van tijd weer aangevuld van uit het beenmerg. Echter, zonder die paar stamcellen kan niemand. Het zijn dan ook deze cellen die gebruikt worden bij beenmerg, cq. stamceltransplantaties bij patienten waar de bloedcelvorming niet meer adequaat functioneert, vaak na een hoge dosis chemotherapie. De getransplanteerde cellen zullen zich nestelen in het beenmerg en daar doen waar ze voor zijn opgeleid.

Hoe is het mogelijk dat het DNA, gevangen in een stamcel, in staat is allerlei uiteenlopende celtypen te genereren? Dit is een van de meest basale en intrigerende vragen binnen de biologie. Aangezien het DNA van vrijwel elke cel in ons lichaam identiek is, kan deze variatie alleen maar ontstaan doordat verschillende genen geactiveerd worden. Stamcellen zijn in staat, sterker nog, ze worden gedefinieerd, door het feit dat ze zich zelf kunnen vernieuwen. Vanuit een celbiologisch perspectief betekent dit dat van de twee cellen die ontstaan als een stamcel deelt op zijn minst één van beide dochtercellen weer stamceleigenschappen heeft. Als beide dochtercellen stamcellen zijn heeft vermeerdering plaatsgevonden, als géén van de dochters stamcel blijkt is er sprake van stamcelverlies. Dat laatste moet niet te veel gebeuren.

Ik heb u een beeld geschetst van hematopoietische stamcellen, maar dezelfde principes gelden voor vrijwel ieder weefsel in ons lichaam waar cellen een beperkt leven hebben. Ik noem u de darm. De binnenkant van vrijwel ons gehele spijsverteringskanaal staat, zeker na de feestelijke activiteiten die vandaag nog zullen volgen, bloot aan een mengsel van niet altijd met het cellulaire leven compatibele chemische bestanddelen. Hier treedt dan ook massale celsterfte op, die gekompenseerd wordt door stamcellen die zich in darmen bevinden. Zelfs in het brein, waarvan ik destijds nog leerde dat daar geen celnieuwvorming plaatsvond, is ondertussen aangetoond dat er continu nieuwe zenuwcellen geproduceerd worden. Het moge duidelijk zijn dat in veel weefsels van ons lichaam waar gedurende het leven cellen verloren gaan, zich stamcellen bevinden die deze verliezen trachten te compenseren. Desalniettemin is het ook duidelijk dat deze eigenschap van stamcellen blijkbaar niet volkomen is. De meeste, zometert alle, weefsels en organen functioneren gedurende veroudering immers steeds minder optimaal. Ik hoef u geen voorbeelden te geven. Hier doet zich dus een interessante paradox voor. Waar stamcellen gedefinieerd worden door hun eigenschap zichzelf te vernieuwen en daardoor de integriteit van de weefsels waarin zij zich bevinden te waarborgen, daar is gedurende

veroudering een duidelijk achteruitgang van weefselfunctioneren waar te nemen. Een logische verklaring lijkt dus te zijn dat de zogenaamde stamcelzelfvernieuwing niet bestaat, of in ieder geval niet volledig is. In mijn proefschrift dat ik in 1995 in deze zaal verdedigde treft u een stelling aan met dezelfde strekking. Ik ben de afgelopen 11 jaar nog niet van mening veranderd, een verwijt waarmee ik in mijn niet-wetenschappelijke leven ook nogal eens geconfronteerd word. Het zal wel iets Fries, lees, genetisch zijn, simpel overervend waarschijnlijk.

Centraal in deze lezing is dan ook mijn stelling dat één van de belangrijkste taken van stamcellen is om de verschijnselen die gepaard gaan met veroudering te bestrijden. Andersom, als iedere cel in ons lichaam het eeuwige leven had, bestonden stamcellen niet.

Na mijn promotie in 1995 bij Willem Nijhof en Markus Loeffler zette ik mijn werk aan de bloedcelvorming voort in het lab van Gary Van Zant, in Lexington, KY. Wij deden in het eerste jaar van mijn postdoctorale onderzoek een bijzonder intrigerende vinding, althans, dat vonden we zelf. Het bleek later nog niet mee te vallen om reviewers te vinden die ons werk op dezelfde waarde schatten als wijzelf. Wij plegen nogal optimistisch te zijn over de slagingskansen ons werk te publiceren in de hoogste aller tijdschriften. Niet in alle gevallen blijkt dit optimisme achteraf gerechtvaardigd. Het experiment dat wij deden bestond uit het met het elkaar vergelijken van de delingsactiviteit van stamcellen in het beenmerg met de gemiddelde levensduur van genetisch verschillende muizenstammen. In onze studie namen we waar dat muizenstammen die een relatief kort leven hadden over het algemeen stamcellen in het beenmerg bezaten met een hoge delingsactiviteit. Andersom, muizenstammen met trage stamcellen leefden relatief lang. Deze bevinding paste uitstekend in onze theorie; van stamcellen met veel delingsactiviteit verwachtten wij dat deze sneller uitgeput zouden raken en het leek aannemelijk dat dit de levensduur van de stamceldrager niet ten goede zou komen. Hoewel wij alleen naar beenmergstamcellen keken konden we ons voorstellen dat dit ook voor stamcellen in andere weefsels gold. Deze bevinding was echter uitsluitend beschrijvend en vergelijkend van aard. Wij toonden aan dat er een verband bestond tussen delingsactiviteit van stamcellen en levensduur van de muis, maar wij toonden niet aan dat dit een oorzakelijk verband betrof. Ter illustratie, onlangs heeft het de rooms-katholieke kerk behaagd een limburgse non zalig te verklaren omdat een aan voetschimmel lijdende vrouw van haar chronische euvel verlost werd nadat zij de zuster herhaaldelijk had aanbeden. Een verband, maar ook een oorzakelijk verband? Ons restte de taak om aan te tonen dat sommige muizen langer leven OMDAT zij een beter functionerend stamcelsysteem hebben. Hier kan ik eindelijk eens kort van stof zijn, dit is ons nog niet gelukt. Echter, het feit dat wij de bovenbeschreven bevindingen hebben gedaan in een familie van aan elkaar gerelateerde muizenstammen, betekende dat wij konden proberen via erfelijkheidsstudies die genen te identificeren die betrokken zijn bij deze verschillen. Ik vervolg mijn lezing met u een voorbeeld te schetsen van één van de studies die wij in ons lab uitvoeren. Dit doet in het geheel geen recht aan de vele andere dingen die we doen, maar geeft een goede algemene indruk van onze interesses en benadering. In ons genetische experiment maakten we gebruik van een familie van 30 muizenstammen, allemaal directe nakomelingen van 2 ouderstammen waarvan de één een relatief kort leven heeft en veel maar sneldelende hematopoietische stamcellen, en de ander een langer leven heeft met weinig, maar langzaamdelende stamcellen. Van elk van de 30 familieleden is voor elk stukje van elk willekeurig chromosoom, elk gen dus, exact bekend of ze dat van hun langlevende

moeder of kortlevende vader hebben geërfd. Vervolgens hebben wij in deze muizenfamilie allerlei stamcelmetingen gedaan, en op deze manier vastgesteld welk familielid veel stamcellen heeft en welke weinig, welk familielid sneddelende stamcellen heeft en welke langzaamdelende, enzovoort. Een klassiek genetisch experiment behelst nu niets meer dan het vaststellen of familieleden die een overeenkomst laten zien voor wat betreft een bepaalde eigenschap wellicht ergens een gen hebben geërfd van dezelfde ouder. U begrijpt dat de eigenschappen waar wij naar keken op een complexe manier overerfd, meerdere genen zijn verantwoordelijk voor de variatie die we aantonden. Net zoals meerdere genen betrokken waren bij de vetzucht van één van de zes kinderen die ik eerder beschreef. U begrijpt nu ook onze interesse in de complexe genetica. Wij vonden dat familieleden die veel stamcellen bezaten op een gebied op chromosoom 18 vaak genetisch materiaal hadden geërfd van hun betbetbet-enzovoort-overgrootvader, terwijl leden die juist weinig stamcellen hadden DNA van hun betbetbetovergrootmoeder hadden geërfd. Dit betekent dat ergens in een gebied op chromosoom 18 een gen ligt dat betrokken is bij het in stand houden van stamcelaantallen. Dat moet wel een interessant gen zijn. Maar ja, zoals ik u eerder al zei, op elk chromosoom liggen duizenden genen, en zelfs al was het gebied op chromosoom 18 dat ik u net beschreef niet heel groot, er liggen toch nog altijd honderden genen in. Welke zou de juiste zijn? Niet zo lang geleden besloten we toen om een nieuwe truc toe te gaan passen. Het is tegenwoordig erg goed mogelijk om te vast te stellen welke en hoeveel van ieder van de 30,000 mogelijke genen in een cel actief zijn. In een vruchtbare samenwerking met Mike Cooke in San Diego en Rob Williams in Memphis hebben we hematopoïetische stamcellen geïsoleerd uit de 30 familieleden en in elk van deze 30 monsters nauwkeurig bepaald welke genen actief waren en in welke mate. Vervolgens hebben we de activiteit van al deze duizenden stamcelgenen vergeleken met het DNA profiel van alle familieleden waaruit de stamcellen afkomstig waren. In een laatste stap hebben we die genen geselecteerd waarvan de activiteit bepaald werd door het zelfde gebied op chromosoom 18 dat we eerder in verband hadden gebracht met verschillen in stamcelaantallen. Toen bleven er van de mogelijk honderden kandidaatgenen niet veel meer over. Eén van de genen die we vonden, aangeduid met de afkorting *Ezh2*, was erg interessant, 'smelled good'. In een serie publikaties is gebleken dat dit gen betrokken is bij het onderdrukken van de activiteit van genen die stamcellen juist aanzetten tot uitrijping. In recente studies konden we laten zien dat als we dit gen, via recombinant DNA technologie, continue aktiveerden in muizenhematopoïetische stamcellen, deze genetisch gemodificeerde stamcellen niet verouderden na experimentele beenmergtransplantaties. Deze genetisch gemodificeerde stamcellen hadden een enorme capaciteit tot zelfvernieuwing. Dat leek fantastisch nieuws, en dat is het ook. Eén doel van ons onderzoek is om helderheid te verschaffen in de moleculaire achtergrond van een van de meest onbegrepen processen in de biologie, namelijk de veroudering. Doordat we de moleculaire functie van het *Ezh2* eiwit redelijk goed begrijpen, weten we nu welke processen betrokken zijn bij stamceluitputting gedurende veroudering. We kunnen nu relatief eenvoudig andere genen aanwijzen waarvan we voorspellen dat deze in een vergelijkbaar effect resulteren. Door op deze manier te kunnen ingrijpen in het proces van stamcelveroudering is het mogelijk om vast te stellen hoe relevant een goed funktionerend stamcelsysteem nu werkelijk is in het verouderingsproces.

Helaas, een licht teleurstellende waarneming deden we toen we muizen waarin we deze langlevende stamcellen hadden getransplanteerd lieten verouderen. Na vele maanden bleek dat de dieren een aanvankelijk goedaardige, maar al snel een kwaadaardige leukemie vertoonden. Dus, waar wij ervoor hadden gezorgd dat

hematopoïetische stamcellen niet meer verouderen, bleek juist dit te leiden tot kanker. Hoewel dit niet was wat wij op het oog hadden, was de bevinding op zichzelf natuurlijk erg interessant. Blijkbaar is cellulaire veroudering een efficiënt mechanisme om de ontwikkeling van kanker te onderdrukken. Voor ingewijden: “antagonistische pleiotropie”. Voor leken: ‘Elk voordeel heb zijn nadeel’. De kwestie zal natuurlijk blijken te zijn hoe het voordeel van het nadeel ontkoppelt kan worden, met andere woorden, hoe kunnen cellen een langere levensduur krijgen op een zodanige manier dat hun genoom niet ontspoord en zij tot kankercel verworden. Er is geen reden om aan te nemen dat dit een utopisch streven is. Op het moment dat wij begrijpen hoe cellulaire veroudering ontstaat zal blijken dat het onderliggende mechanisme verrassend eenvoudig is, en zullen we in staat zijn in te grijpen in dit proces. Het is mijn hoop, en optimistisch als we zijn ook verwachting, dat we in de komende jaren financieel in staat zullen worden gesteld om dit onderzoek te kunnen continueren.

Ik wil u in het laatste deel van mijn betoog dan ook iets meegeven van de omstandigheden waarin ons onderzoek, en onderzoek in het algemeen, plaats vindt. U moet zich realiseren dat het onderzoek dat ik u net beschreven heb uitgevoerd wordt door medewerkers waarvan 75% een tijdelijke aanstelling heeft, en dit is voor zover ik kan overzien niet een opzienbarende percentage in vergelijking met andere groepen, noch andere universiteiten. Sommige, uitstekend functionerende, medewerkers in mijn lab hebben reeds meer dan 10 jaar een tijdelijk kontrakt. Let wel, ik pleit niet voor een afschaffing van tijdelijke kontrakten. Sterker nog, ik sympathiseer nog immer met een andere van mijn in 1995 opgestelde stellingen, namelijk dat ik van mening ben dat tijdelijke kontrakten niet voorbehouden zouden moeten zijn aan AIO's, analisten, postdocs, en de decaan. In plaats daarvan zouden alle functies binnen het UMCG herhaaldelijk inhoudelijk moeten worden geëvalueerd en bij gebleken onbevredigende uitoefening zouden verschuivingen dan wel ontbinding van kontrakten mogelijk moeten zijn. De ophef over de recentelijke ontdekking van het bestaan van enkele werkloze chirurgen, prominent uitgemeten op de voorpagina van landelijke dagbladen, wekt aanzienlijke bevreemding onder onderzoekers. Het artificieel creëren van personele schaarste zoals in de medische professie, en voorzover ik kan overzien uitsluitend in de medische professie, gebruikelijk, dient op geen enkele manier het algemeen nut.

Ik waardeer het vertrouwen dat de Raad van Bestuur van het UMCG en het College van Bestuur van deze universiteit in mij stellen zeer, en ik neem aan dat het genoeg wederzijds is, maar ik kan U onmogelijk garanderen dat ik over 10 jaar aan dit ambt nog op een acceptabele wijze invulling geef. Mijn garantiebewijs geldt voor 5 jaar, dat durf ik nog wel aan.

Het is nogal gebruikelijk onder wetenschappers om te kankeren, op elkaar, op de bestuurders van het instituut waar men werkzaam is, op financiers, op de overheid, op Brussel, op wetgevers, op studenten. Vaak speelt er ook een nostalgisch effect mee, ‘Vroeger was alles beter’. Zeker op een gelegenheid zoals deze, waar we met veel gelijkgestemden aanwezig zijn is het herhalen van dergelijke kritiek weinig constructief. U die mij kent weet bovendien dat ik over het algemeen niet nostalgisch van aard ben. Ik geloof bijvoorbeeld niet dat het nederlandse onderzoek de afgelopen 20 jaar slechter van kwaliteit is geworden. Wellicht integendeel. Voor een belangrijk deel komt dit omdat men een jaar of 20 geleden begonnen is de middelen die men had om onderzoek mogelijk te maken via een competitie te verdelen. Het is derhalve zorgelijk te moeten konstateren dat het er alle schijn van heeft dat dit systeem

langzamerhand verdrongen wordt door de instelling van een schijncompetitie, in de vorm van grote ad-hoc gelanceerde programma's die pogen omvangrijke groepen onderzoekers met vaak nogal uiteenlopende onderzoeksinteresse's aan elkaar te verbinden. Dit is vragen om moeilijkheden, en door dit soort initiatieven komt de wetenschap als zodanig ten onrechte in een slecht voetlicht te staan. Dergelijke grote programma's, of ze nu vanuit Brussel of Den Haag geïnitieerd worden, hebben ook vrijwel onveranderlijk een sterke valorisatiecomponent. Concreet betekent dit dat aan onderzoekers gevraagd wordt tot welk maatschappelijk, maar nog liever economisch nut hun onderzoek bijdraagt. Hoewel daar op zich weinig mis mee hoeft te zijn, is het wel verstandig erop te wijzen dat er naar mijn weten nog nooit een belangrijk geneesmiddel van A tot Z met voorbedachte rade ontwikkeld is. De meest illustratieve voorbeelden uit de historie zijn natuurlijk de toevallige ontdekking van vaccins en antibioticum, maar ook aan een succesvol, vrij recentelijk geïntroduceerd, geneesmiddel tegen chronische myeloïde leukemie zijn vele jaren aan zeer fundamenteel onderzoek voorafgegaan.

Ik schetste U hoe onderzoek in de praktijk verloopt, en hoe onmogelijk het is om van te voren uitkomsten te voorspellen, of onderzoek vast te leggen in bepaalde categorieën. Zijn de experimenten die wij uitvoeren in ons lab te karakteriseren als stamcelonderzoek, verouderingsonderzoek, genetica, bioinformatika, hematologie? Onderzoeksthema's laat zich niet managen, noch door het Europees Parlement, noch door Den Haag, noch door NWO, noch door de Raad van Bestuur van het UMCG, noch door de prodecaan, noch door de sectordirecteur, noch door de directeur van de onderzoeksschool, zelfs niet door de voorzitter van de disciplinegroep Celbiologie. Goede onderzoekers doen toch gewoon wat hen goeddunkt. Maar goed onderzoek openbaart zich wél, en is meetbaar. Bijvoorbeeld door publiceren in toptijdschriften, of de hoeveelheid euro's die uit extern gefinancierde, maar vooral streng gepeer-reviewede programma's wordt verkregen. Ook een belangrijke graadmeter, die ik niet vaak tegenkom in de verschillende lijstjes, is de huidige werkplek van voormalige promovendi. Zijn zij met de noorderzon verdwenen of zijn zij werkzaam in toonaangevende labs? Deze metingen kunnen niet iedere maand, noch ieder jaar geschieden, maar wel iedere 5 jaar.

Ik lees de laatste tijd herhaaldelijk stukken waarin gerept wordt over translationeel onderzoek en het belang daarvan. Ik weet niet wat translationeel onderzoek is, waar de vertaling begint en waar zij eindigt. Ik weet wel wat goed onderzoek is, en minder goed. Goed onderzoek hoeft niet te worden vertaald om te worden herkend. Men kan goed onderzoek uitvoeren aan wormen, aan fruitvliegjes, aan muizen, aan ratten, en zeker ook aan mensen.

Een vergelijk tussen het uitvoeren van goed onderzoek en de beoefening van topsport wordt vaak gemaakt, en er zijn parallelen. Als Abramovitsj zijn vermogen niet in Chelsea had gestoken maar in het stamcelonderzoek van het UMCG was Gerald de Haan net zo beroemd geweest als Arjen Robben. Maar er zijn ook belangrijke verschillen. Men zegt dat aan de top blijven in sport minstens even moeilijk is als om aan de top te komen. Voor het doen van goed onderzoek geldt dit niet. Goed onderzoek genereert goede data die leiden tot toppublicaties. Door het publiceren in toptijdschriften is het toegekend krijgen van grote onderzoeksprojecten min of meer gegarandeerd, en met de daaruit voortvloeiende financiële middelen kan weer goed onderzoek gedaan worden. Helaas is het tegengestelde ook het geval, als het niks is, is de kans ook groot dat het niks wordt. Als onderzoeksbestuurder rest er dus niets dan te investeren in de beste spelers van het team. Het onderzoeksveld waarin deze

werkzaam blijken te zijn lijkt mij niet relevant. Andersom, investeren in een onderzoeksveld waarin met geen spelers heeft is tot mislukken gedoemd. Enig alternatief in dat geval is om goede spelers in te kopen.

Mijnheer de Rector Magnificus, dames en heren, en vooral ook jongens en meisjes. Volgens mijn berekening zit mijn tijd er al 5 minuten op. Ik wil toch afsluiten met een kort dankwoord. Zoals ik al zei, onderzoekers doen toch gewoon wat hen zelf goeddunkt. In de eerste plaats wil ik alle medewerkers van mijn lab bedanken. Wij zijn sinds 1998 gegroeid van een twee-mans zaak naar een middelgrote onderneming van een man/vrouw of 15. De meesten van jullie prevaleren al jaren het plezier in het werk boven een vaste baan. Zoals ik reeds eerder memoreerde, ik realiseer me terdege de opoffering die dat vereist. Ik dank ook alle collega's binnen de Celbiologie, en met name Dick Hoekstra voor de fantastische wijze waarop hij de afgelopen 6 jaar onze club heeft vormgegeven. Drie personen in het bijzonder hebben een grote invloed gehad op de manier waarop ik tegen de wetenschap aankijk; Willem Nijhof, voor zijn oprechte en onovertroffen enthousiasme en voor de inwijding in het vak. Markus Loeffler, for challenging every dogma that I possibly could think of and his incredible ability to keep me sharp. Gary Van Zant, without whom this talk might not have happened. Ik dank de Raad van Bestuur van het UMCG en het College van Bestuur van deze Universiteit voor het wetenschapsstimulerende beleid die het mogelijk maakt dat ik hier vandaag sta. Ik dank mijn familie, Heit en Mem in het bijzonder, voor het feit dat zij altijd ingezien hebben dat hun kinderen toch gewoon zouden doen wat hen zelf goeddunkte. En ik dank Simone, Amber en Lauren, voor alles waar deze lezing niet overging.

Ik heb gezegd.