

University of Groningen

Phenylketonuria: towards mechanism-based treatment

de Groot, Martijn Jonathan

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:

2015

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

Citation for published version (APA):

de Groot, M. J. (2015). *Phenylketonuria: towards mechanism-based treatment*. [Thesis fully internal (DIV), University of Groningen]. University of Groningen.

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).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

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.

Dankwoord

Groningen, Enschede, Emmen en weer Groningen. Na een kleine reis door Nederland voelt het goed het laatste deel van dit proefschrift thuis in Groningen te kunnen schrijven. Een reis die, zoals veel promotietrajecten, soms onverwachte wendingen heeft gehad. Maar vooral een reis die niet afgelegd had kunnen worden zonder de hulp van velen. Mijn dank gaat uit naar iedereen die een bijdrage heeft geleverd aan dit proefschrift, op wat voor manier dan ook. Een aantal van hen wil ik hier specifiek bedanken.

Prof. dr. F.J. van Spronsen, beste Francjan, onze samenwerking begon in 2006, toen ik per toeval een dag meedraaide op de polikliniek kindergeneeskunde – metabole ziekten. Ik sprak mijn interesse voor wetenschappelijk onderzoek uit, je reageerde typerend enthousiast en na de zomer begon ik aan mijn eerste onderzoeksproject. Dat project resulteerde in het eerste experimentele artikel en uiteindelijk in dit proefschrift. Het is bijna een understatement te zeggen dat dit proefschrift er zonder jou niet was geweest. Je inspanningen om het C57Bl/6 PKU muismodel naar Groningen te krijgen vormden daarvan de basis. Bedankt voor het vertrouwen en de ruimte om dit onderzoeksproject zelf mede vorm te geven. Steeds houd je het belang van patiënten voor ogen en altijd ben je op zoek naar de relevantie voor de klinische praktijk. Je stelt de horizon, bent inspirator en motivator. Abstracts, presentaties en manuscripten kwamen grondig beoordeeld retour. Ik bewonder je gedrevenheid als clinicus en onderzoeker. Veel dank voor je begeleiding op alle vlakken!

Prof. dr. E.A. van der Zee, beste Eddy, ik herinner me het moment van onze kennismaking nog goed, net als de aanloop naar dat eerste contact. Met toch wel enigszins knikkende knieën fietste ik naar Haren voor mijn eerste gesprek met “de hoogleraar van de neurobiologie”. Voor mijn gevoel wist ik niet veel meer dan wat neuronen waren en waar ze ongeveer zaten. De spanning bleek totaal onnodig. Ik heb je leren kennen als warm, geïnteresseerd en laagdrempelig benaderbaar. Een wetenschapper met een uitgebreide interesse en een translationele manier van denken. Je werkwijze en kritische blik hebben onder meer geresulteerd in een fenotyperingsmanuscript met een duidelijke neurobiologische benadering. Dank voor de prettige samenwerking, humor en steun.

Prof. dr. D-J. Reijngoud, beste Dirk-Jan, je begeleiding heeft vanaf het begin katalyserend gewerkt. Terecht wordt je encyclopedische kennis van en inzicht in biochemische processen vaak benoemd in dankwoorden. Je bent scherp, direct en eerlijk, een combinatie waar ik even aan moest wennen, maar die ik snel ben gaan waarderen. Discussiëren en schrijven met jou ging tot de kern, theoretisch

zo zuiver mogelijk, waarbij je ook open stond voor alternatieve ideeën – mits ik die goed onderbouwd naar voren kon brengen. Ik heb veel plezier gehad tijdens onze samenwerking. Je nuchterheid en persoonlijke interesse hebben me vaak goed gedaan. Je reactie toen je hoorde dat dit dankwoord eraan kwam, tekent bovenstaande eigenschappen en je gevoel voor humor: “Je weet, dit is het allerbelangrijkste deel van je proefschrift, de rest is franje”. Dank voor je hulp op alle gebieden om de “franje” een goede biochemische en wetenschappelijke basis te geven.

Prof. dr. G.P.A. Smit, prof. dr. P.G.M. Luiten en prof. dr. C.E.M. Hollak, hooggeleerde leden van de leescommissie, hartelijk dank voor uw bereidheid dit proefschrift kritisch te beoordelen. Prof. dr. G.P.A. Smit en prof. dr. P.G.M. Luiten, daarnaast wil ik u van harte bedanken voor uw enthousiasme en interesse bij mijn (poli)klinische werkzaamheden en promotietraject.

Prof. dr. B. Thöny, thank you for the willingness to share your personal experiences with the C57Bl/6 Pah-enu2 mouse model, several fruitful discussions, and your contributions to our BH4 mouse experiments. Your critical attitude and valuable comments have helped me to develop myself as a young scientist.

Prof. dr. A.C. Muntau and dr. S.W. Gersting, thank you for the opportunity to work at your department, your involvement and interest in the behavioral studies, and helpful discussions at scientific symposia. Although our behavioral experiments in BTBR PKU mice did not yet lead to a publication, they did supplement our ideas on pathophysiological concepts in PKU and on further comparative studies. Thank you.

Prof. dr. I.P. Kema, dank voor uw geduld, benaderbaarheid en betrokkenheid. Uw kennis over neurotransmittermetabolisme en gerelateerde bepalingen heeft verschillende hoofdstukken meer diepgang gegeven. Hartelijk dank hiervoor.

Zonder analyses geen data, zonder data geen proefschrift. Mede daarom zeer veel dank aan de analisten van de labs van de Moleculaire Neurobiologie en de labs Metabole Ziekten en Bijzondere Chemie, van wie ik een aantal graag expliciet noem. Geachte ir. W. Douwenga, beste Wanda, toen ik als “labzwans” (klopt niet helemaal, maar dekt wel aardig de lading) begon bij de Neurobiologie, heb je me met veel geduld en vrolijkheid ontvangen. Je was bereid mee te denken over alles wat met het labwerk te maken had en ook over veel daarbuiten. Altijd benaderbaar, altijd constructief, altijd hardwerkend; één van de motors binnen de vakgroep. Veel

studenten en stagiaires komen na een eerste stage terug, ik denk dat jij daar een grote rol in speelt. Dank je wel voor je uitleg, hulp, gezelligheid, warmte, humor en kunde. Ik heb me vanaf het begin welkom gevoeld. Geachte ir. J.N. Keijser, beste Jan, nog zo'n oprjochte Frys en dat kan de besten overkomen (zie ook elders in dit dankwoord). Bij onze eerste labafspraken kreeg ik het voor elkaar om te laat te komen en om binnen een kwartier twee Western blot glasplaatjes te breken. Daarna was met het glas ook het ijs gebroken. Het heeft veel zweetdruppels (en Bradfords en blots) gekost, maar uiteindelijk hebben we de Western blots voor pCREB en CREB aan de praat gekregen. Daar ben ik nog steeds trots op, al zijn de data niet in dit proefschrift gekomen. Zeer veel dank voor je uitleg, betrokkenheid, deskundigheid en praktische hulp. Beste Bert en Folkert, leiders van het immunohistochemielab, hartstikke bedankt voor jullie ideeën, coaching en uitleg (en opnieuw uitleg...) bij de hersenkleuringen van de PKU muizen. Zonder jullie had ons fenotyperingshoofdstuk minder gewicht gehad. Jullie hebben zowel aan de coupes als aan het werken kleur gegeven. Analisten van het lab Metabole Ziekten en Bijzondere Chemie, in het bijzonder Pim, Pim, Janneke, Albert, Hermi, Fjodor, Margreet, Enge en Hillie, bedankt voor alle hulp, gezelligheid, praktische tips en wegwijzers in de wereld van DNA-extractie, qPCR en vloeistofchromatografie. Ook op jullie labs heb ik met veel plezier gewerkt en de menselijke factor is daarbij erg belangrijk geweest. Bedankt!

Diervverzorgers van het Centrum voor Levenswetenschappen, met name ook Jaap, Auke en Linda, bedankt voor de prettige samenwerking en de zekerheid dat de muizen in goede handen waren. Ook zonder jullie inspanningen was dit proefschrift er niet geweest. Beste Jaap, ook jij was aanwezig bij mijn kennismakingsgesprek bij de Neurobiologie en ook door jou heb ik me direct welkom gevoeld. We hebben een mooie populatie op weten te bouwen vanuit 2 x 2 heterozygote muizen!

Collega-onderzoekers van de kindergeneeskunde en de neurobiologie, Annemieke, Anniek, Arianna, Ate, Berber, Bertine, Caroline, Chris-Peter, Deirdre, Elise, Elise, Ewelina, Fiona, Girsté, Henriëtte, Ingrid, Ivi, Jan, Jozien, Karin, Laura, Marcelo, Marrit, Nicole, Niki, Paulien, Simon en Stefano, met daarnaast kamergenoten Erin, Iris, Leonie, Menno, Michel, Kees, Paul, Pieter, Roelina en Yun, bedankt voor de samenwerking, ontspanning, het stoom afblazen, alle tips en tricks, perspectieven en relativeringsvermogen, met en zonder taart. Het was een mooie tijd.

Team PKU Groningen, onderweg steeds groter geworden, ook jullie bedankt! Marieke, het onderzoeksvoorstel over LNAAs bij PKU muizen en het PET2 manuscript vormden de aanzet voor dit proefschrift. Bedankt voor je hulp, aanvullende gegevens

en interesse. Greet, dank je wel voor het plezier en de openheid waarmee je mij als jonge padvinder op weg hebt geholpen en de discussies en luchtigheid op vele momenten daarna. Ik heb onze gesprekken over carrièrekeuzes zeer gewaardeerd. Karen en Rianne, bedankt voor jullie praktische insteek, suggesties, commentaar en gezelligheid. Heel veel succes bij jullie afronding. Danique en Vibeke, met veel plezier heb ik jullie op weg mogen helpen bij de PKU muizenstudies voordat we collega-aio's werden. Ik heb genoten van het samen werken en ons contact en hoop dat jullie de studieresultaten verder uit kunnen bouwen, dat komt vast goed!

Master- en HBO-studenten, een belangrijk deel van het werk is door jullie verzet. Vaak hielpen jullie vragen en ideeën mijn gedachten en de experimenten aan te scherpen. Dicky, Elisabeth, Jolijn en Matthias, veel dank voor de prettige samenwerking en jullie bijdrage! Succes bij jullie verdere routes en graag tot ziens.

Aad, Fay, Heidi, Henk, Jannie, Johan, Joke, Marlies, Mirjam, Pleunie en Suzanne, bedankt voor alle hulp bij administratieve, financiële en logistieke zaken en voor de interesse daarbuiten. Jullie wisten alles in goede banen te leiden, ook wanneer dat op korte termijn moest.

Kinderartsen, klinisch genetici, arts-assistenten, verpleegkundigen en andere collega's van het Medisch Spectrum Twente, Scheper Ziekenhuis Emmen en UMCG, veel dank voor jullie interesse in (de voortgang van) dit proefschrift en de lessen over dokter zijn, over mezelf en over mezelf als dokter.

NERDS! Een bijdehante opmerking op een verjaardagsfeest is uitgegroeid tot geuzennaam van onze vriendengroep. Tijdens en na de middelbare schooltijd hebben we veel mooie momenten met elkaar mogen delen en ik vind het geweldig dat dit moment daaraan toegevoegd mag worden. Dolf, helaas is dit een hoogtepunt zonder jou. Je hebt vele toppen gezien en je zou er ongetwijfeld nog veel voor je hebben. Je blijft altijd in onze herinneringen.

Vrienden en vriendinnen van studie en IFMSA, ook met jullie vriendschap prijs ik me zeer gelukkig. Jullie kijk op het leven heeft me vaak geholpen het promotietraject in perspectief te zien. Succes met jullie promotietrajecten en volgende keer bij ons?

Volleybal-matties, volleybal en onderzoek hebben gemeen dat het teamsporten zijn. Dank voor de teamspirit, gezelligheid, hoogstaand technisch spel (bij vlagen) en de mogelijkheid om af en toe helemaal niet met onderzoek bezig te zijn.

Dankwoord

Lieve Jelmer en Sanne, Mirte en Marieke, ik ben apetrots op jullie als familie! Fantastisch om deze dag samen te beleven! Opeens snap ik waarom er soms in dankwoorden weinig lijkt te staan over familie: er is gewoon te veel om te zeggen. Op nog veel moois samen!

Lieve Wim en Wieke, bedankt voor alles wat jullie ons mee hebben gegeven en nog steeds geven, jullie kijk op mensen en de wereld, vertrouwen en zo veel meer. Ook hier is “bedankt” te weinig voor wat ik wil zeggen.

Lieve, lieve Nanda, samen begonnen aan de proefschrifttijd, samen afgerond. Gelukkig laat de liefde zich maar nauwelijks onderzoeken en zo hoort het ook. Ik houd van je. En daarom is de reden.

Martijn