



Universiteit  
Leiden

The Netherlands

## Met Hartstocht voor de Va(ar)ten

Berkel, T.J.C. van

### Citation

Berkel, T. J. C. van. (2011). Met Hartstocht voor de Va(ar)ten. In . Leiden. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/19688>

Version: Not Applicable (or Unknown)

License: [Leiden University Non-exclusive license](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/19688>

**Note:** To cite this publication please use the final published version (if applicable).

Prof.dr. Th.J.C. van Berkel

# Met Hartstocht voor de Va(ar)ten



Universiteit Leiden

# Met Hartstocht voor de Va(ar)ten

Rede uitgesproken door

**Prof.dr. Th.J.C. van Berkel**

ter gelegenheid van zijn afscheid als hoogleraar in de  
Biofarmacie, in het bijzonder Drug Targeting  
aan de Universiteit Leiden  
op vrijdag 25 maart 2011.



**Universiteit Leiden**



Zeer geachte toehoorders,

Bijna 25 jaar geleden stond ik in deze zelfde zaal op het kathedraal, hoewel toen 1 trapje hoger zodat ik wat meer verheven was, om u te vertellen van mijn plannen voor de sectie Biofarmacie in Leiden.

Ik vertelde u toen ook dat wetenschap niet langer het domein was voor saaie boekenwormen, maar dat de snelheid van ontwikkelingen een flitsende aanpak vereiste, waarbij intensieve internationale contacten grensverleggend onderzoek mogelijk zou maken. Mijn mile overzicht bij de KLM geeft nu 424000 mijl aan voor de laatste 10 jaar, wat dus ongeveer 17 keer rond de aarde is in deze periode. Dus inderdaad grensverleggend onderzoek!

Vandaag wil ik u meenemen op mijn tocht door de vaten, een tocht die veel gelijkenis vertoont met mijn favoriete tocht der tochten over de vaarten.

Wetenschappelijke publicaties zijn vergelijkbaar met het binnenrijden van een plaats als Franeker of Dokkum, maar vervolgens gaat men dan toch weer op weg naar de volgende mijlpaal. Door samenwerking kan men ook in de wetenschap uit de wind worden gehouden en sneller succes boeken. Ik zal vandaag een aantal voorbeelden geven waarbij door nationale en internationale samenwerking aansprekende resultaten werden geboekt. Alvorens dat te doen wil ik eerst nog terug gaan naar november 1986, de start van mijn aanstelling als hoogleraar bij de opleiding Biofarmaceutische Wetenschappen. De opleiding tot apotheker was toen in Leiden net opgeheven en vervangen door de experimentele opleiding tot biofarmaceutisch onderzoeker. Dit was een bovenbouw studie, d.w.z. startend in het 2<sup>e</sup> jaar, en in de beginjaren slechts aantrekkelijk voor 12-20 studenten per jaargang. De studie moest zich eerst nog bewijzen voordat een definitieve financiering binnen de universitaire begroting zou plaatsvinden. Al snel werd echter duidelijk dat de onderzoeksgerichte aanpak met uitvoerige stages bij de verschillende secties en in het buitenland succesvol was, en op dit moment vormt de studie een volledige

opleidingsopzet, inclusief een 1<sup>e</sup> jaar, met 110 studenten. De meest getalenteerde stagestudenten kunnen doorstromen naar een promotietraject. Hierbij wordt 4 jaar hard gewerkt aan het verkrijgen van 4 à 5 publicaties in toonaangevende wetenschappelijke tijdschriften, die samengebundeld het proefschrift vormen. Binnen de sectie biofarmacie heeft dit in de afgelopen 25 jaar geleid tot 56 promoties, en aangezien er dit jaar nog 4 promoties gepland zijn, zal dit getal nog oplopen tot 60.

De samenwerking met de promovendi is door mij altijd als zeer stimulerend ervaren en het is een voorrecht om te zamen met jonge onderzoekers nieuwe vaarten in te slaan en onbekend ijs te betreden. Hoewel we ook wel eens door het ijs zijn gezakt, heeft dit zeer regelmatig geleid tot unieke ontdekkingen.

Om u deelgenoot te maken van deze unieke tocht door onbekend terrein zal ik een aantal ontdekkingen wat meer in detail beschrijven:

Zoals velen van u weten ben ik in Leiden benoemd op het vakgebied Biofarmacie, in het bijzonder Drug Targeting. Voor de specifieke sturing van geneesmiddelen naar cellen wordt er zowel nationaal als internationaal meestal gewerkt met zgn. liposomen, tegenwoordig nanodeeltjes genoemd vanwege de financiële stimulering van de nanowetenschap. Dit zijn vetbolletjes waarin medicamenten kunnen worden ingesloten. De liposomen zijn echter lichaamsvreemd, worden ook als zodanig herkend door het lichaam en opgenomen door celtypen die gespecialiseerd zijn in de opname en verwijdering van lichaamsvreemde substanties.

Wij kozen in Leiden voor een nieuwe benadering waarbij we gebruik wilden maken van de natuurlijke transporteurs in ons lichaam. Zoals u weet zijn dit voor cholesterol het LDL en het HDL deeltje, terwijl ons lichaam voor het vettransport de zgn. VLDL- en chylomicronen-deeltjes gebruikt. Zoals u begrijpt zijn deze laatste deeltjes veel groter en kunnen deze deeltjes ook voor massatransport worden gebruikt.

Mede onder leiding van Martin Bijsterbosch waren we in staat om binnen een aantal jaren te beschikken over LDL waarin cytotostatica konden worden ingesloten, HDL met adresseersystemen voor de leverparenchymcel en nagemaakte chylomicronen met een grote hoeveelheid antiviraal middel ter bestrijding van hepatitis. Al deze systemen werden beschreven in goede publicaties in goede tijdschriften, met als hoogtepunt in 1995 een publicatie in *Nature Medicine* met Patrick Rensen als 1<sup>e</sup> auteur. Deze publicatie werd vergezeld van een editorial om aan te geven dat deze procedure voor de bestrijding van hepatitis erg veelbelovend was en ook de voorpagina van dit belangrijke tijdschrift bevatte een illustratie die de synthese, gedrag in de bloedbaan en opname door de lever beschreef. Vervolgens ontving ik veel uitnodigingen van de farmaceutische industrie om deze ontdekking in de praktijk te gaan brengen.

4

Hoewel wetenschappelijk een belangrijke stap was gezet, bleek dat het op industriële schaal maken van de deeltjes en insluiting van het medicament praktische moeilijkheden gaf en ook de stabiliteit tijdens het bewaren vormde een onoverkoombaar probleem voor de klinische toepassing. Onze naam op het gebied van de sturing van geneesmiddelen naar specifieke cellen en organen was echter wel gevestigd en het Japanse bedrijf Yamanouchi subsidieerde vervolgens een groot programma genaamd Uniphar waarin onze Leidse groep samenwerkte met de afdeling farmacie van de Universiteit van Utrecht o.l.v. prof. Crommelin en de afdeling farmacie van de Universiteit van Groningen o.l.v. prof. Meijer. In elke plaats werden 2 promovendi en 2 postdocs voor 4 jaar gefinancierd. Dit programma beoogde de identificatie van specifieke aangrijpingspunten voor chronische ontstekingsziekten zoals hart- en vaatziekten. De belangrijkste uitkomst van zo'n industrieel gesteund programma zijn niet de publicaties, maar vooral patenten. Naast de kennismaking met de Japanse arbeidscultuur en een aantal bezoeken aan Japan, werden belangrijke patenten verkregen en vooral de unieke vondst van een peptide dat specifiek P-selectine remde, een eiwit dat belangrijk is voor de hechting van monocytten aan de vaatwand biedt nog steeds therapeutische mogelijkheden.

Een groot aantal van u kent mij als cholesterolonderzoeker, en zo werd ik 2 maanden geleden in de NRC ook getypeerd. Ik zal u dan ook nu verder meenemen op onze tocht door de wereld van het cholesterol. U weet dat het slechte cholesterol zich bevindt in het LDL-deeltje, en dat door gebruik van statines het LDL-cholesterol zeer effectief kan worden verlaagd. Op dit moment gebruiken 1,5 miljoen Nederlanders dagelijks statines en hierdoor is de sterfte door hart- en vaatziekten significant gedaald. Het is echter niet het LDL-deeltje zelf dat leidt tot de vetstapeling in de vaten, maar de Nobelprijswinnaars Brown en Goldstein stelden reeds in 1983 dat LDL eerst moet worden veranderd, voordat het deeltje vetstapeling kan veroorzaken. Deze onderzoekers en de groep van Steinberg in La Jolla toonden aan dat modificatie door acetylering of oxidatie van LDL leidt tot een deeltje dat macrofagen kan omzetten in zgn. schuimcellen. Dit zijn cellen die veel cholesterol bevatten en daarmee de aanleiding vormen tot het dichtslibben van de bloedvaten. Dit acetyl-LDL of geoxideerd LDL is dus de echte boosdoener voor hart- en vaatziekten. Ons lichaam heeft echter een beschermingssysteem om deze boosdoener onschadelijk te maken. De lever bevat celtypen die voortdurend het bloed analyseren en vreemde indringers waaronder ook dit geacetyleerde en geoxideerde LDL verwijderen. Reeds sinds 1982 kunnen wij deze beschermingscellen, de endotheelcellen en Kupffercellen scheiden van de parenchymcellen, het celtype in de lever dat uw bloedglucose reguleert en ook andere specifieke leverfuncties uitvoert.

Hoewel de beschermende capaciteit van de lever endotheelcellen en Kupffercellen om de atherosclerose stimulerende LDL-deeltjes te verwijderen een belangrijke ontdekking van onze groep was, wisten wij niet welk eiwit hiervoor verantwoordelijk was. Het verhaal achter de ontdekking van dit eiwit geeft een illustratie van de internationale samenwerking die noodzakelijk is voor een belangrijke vooruitgang in de wetenschap.

In 1992 gaf ik een lezing aan de beroemde Harvard Universiteit en bezocht ik het laboratorium van Monty Krieger, een

vroegere postdoc van de eerder genoemde Nobelprijswinnaars Brown en Goldstein. Hij had een jonge postdoc uit Japan aan het werk met de naam Kodama. Deze probeerde vanuit kalfslever het eiwit te isoleren dat verantwoordelijk zou zijn voor de opname van het gemodificeerde LDL. Dit eiwit werd voor het gemak scavengerreceptor genoemd.

Teneinde het eiwit actief te houden werkte Kodama in de zgn. koude kamer bij een temperatuur van 4°C. Hij wilde mij graag spreken en we besloten deze discussie dan maar in de koude kamer te houden. In die tijd bereidden beroemde elfstedenrijders zich ook voor op de tocht der tochten in een koude kamer, dus voor mij hoefde dit toch geen probleem te zijn. Na de discussie vroeg ik hem wanneer hij terug ging naar Japan. Hij zei mij: “als ik de receptor heb geïsoleerd”.

Aangezien zijn Engels niet optimaal was, vroeg ik hem dit nogmaals, maar zijn besluit stond vast. Hij ging alleen terug als zijn project succesvol was afgerond. Later bij een bezoek aan Japan, vertelde hij mij dat de structuur van het eiwit tezamen met zijn zoon werd ontrafeld in het vliegtuig op weg naar huis. Terug in Japan ontwikkelde hij als volgende stap een muis waarin dit eiwit, nu scavengerreceptor A genaamd, niet aanwezig was, de zgn. scavengerreceptor A knock-out muis.

Vervolgens kreeg ik van Kodama een brief of ik geïnteresseerd was om in deze muis naar de opname van gemodificeerd LDL te kijken. Ik zei uiteraard ja, maar in Leiden hadden we geen ervaring met muizen, laat staan met genetisch veranderde muizen. Veel papierwerk was vervolgens noodzakelijk voordat toestemming was verkregen om met genetisch veranderde muizen te werken. Als extra voorzorg ter voorkoming van ontsnapping werd een extra houten plank in de deuropening voorgeschreven. Tot op dat moment waren onze dierexperimenten nog uitsluitend uitgevoerd met ratten. Aangezien ratten ongeveer 350 g. zijn en de muizen ongeveer 30-35 g. was dit een grote omschakeling. Onze meest ervaren en vakkundige experimenteerder Kar Kruijt was echter al snel in staat om ook uit muizen alle verschillende leverceltypen te isoleren. De scavengerreceptor knock-out muizen werden per vliegtuig

uit Japan opgestuurd en na enige tijd zoeken vond ik ze terug op Schiphol-Oost in een afgelegen hangar. Vervolgens ging het achterin de auto op weg naar Leiden.

De karakterisering van deze scavengerreceptor A muizen leidde in 1997 tot een zeer invloedrijke publicatie in Nature. Deze publicatie is tot nu toe 765 keer door andere onderzoekers genoemd en vormt daarmee ons meest geciteerde artikel.

De introductie van transgene muizen creëerde ook veel nieuwe mogelijkheden voor het onderzoek naar het mechanisme van vetstapeling in de bloedvaten. Door samenwerking met Pieter Groot, achtereenvolgens werkzaam bij Smith Kline Beckman, Smith Kline Beecham en vervolgens Glaxo Smith Kline maar toch nog steeds bij hetzelfde bedrijf werden de eerste atherosclerotische vetstapelings in Engeland geanalyseerd door Miranda van Eck en Nicole Herijgers. Samenwerking met Peter Hoogerbrugge leidde tot de toepassing van de techniek van beenmergtransplantatie, waardoor het belang van specifieke genen voor de vaatvernauwingen kon worden geanalyseerd. Door samenwerking met de groep van Rune Frants, Martin Hofker en Louis Havekes werd een optimale infrastructuur opgezet voor het werken met transgene muizen.

Een gezamenlijke aanvraag binnen het Moleculaire Cardiologie programma van de Nederlandse Hartstichting (NHS) werd gehonoreerd. Hierbij waren ook de afdelingen Cardiologie en Vaatchirurgie betrokken, terwijl binnen TNO ook de groep van Victor van Hinsbergh deelnam.

De belangrijkste doelstelling van het programma was de Nederlandse achterstand op moleculair biologisch onderzoek inlopen, een toekomstperspectief te bieden voor postdocs en klinici vertrouwd te maken met moleculair biologische toepassingen in de kliniek. Hoewel ik misschien bevooroordeeld ben, is dit mijns inziens het meest succesvolle programma dat ooit is opgezet. Uit onderzoek van de Hartstichting blijkt dat de verkregen publicaties een hoge impact hebben. De Leidse postdocs Erik Biessen en Paul Quax zijn beiden hoogleraar geworden en succesvolle promoties van klinici zijn gecreëerd, soms

zelfs cum laude. Ook door de clinici werd deze samenwerking gezien als een grote stimulans om de toepassing van nieuwe therapieën voor hart- en vaatziekten mogelijk te maken.

In Leiden werd o.l.v. Erik Biessen een model ontwikkeld om snel atherosclerotische vaatvernauwing te induceren. Het zgn. collar-model. Jan von der Thüsen toonde aan dat de atherosclerotische plaque door een lokale genbehandeling ook kan worden aangezet tot instabiliteit. Een situatie die men ook aantreft bij patiënten die op het punt staan een hartinfarct te krijgen. In dit model konden wij aantonen dat remmers van ontstekingen, zoals interleukine 10 en remmers van eiwitafbrekende enzymen ervoor zorgen dat de plaques worden gestabiliseerd. Hierdoor vermindert de kans op een trombotische afsluiting van het bloedvat en dus op een hart- of herseninfarct.

6 Een tweede onderzoekslijn o.l.v. Paul Quax richtte zich binnen het moleculaire cardiologieprogramma op het verschijnsel dat er na een dotterprocedure of na het plaatsen van een bypass opnieuw vaatvernauwingen ontstaan zgn. restenose. Ontstekingsfactoren blijken ook hier van belang en door middel van genterapie, recombinant-eiwitten en specifieke antilichamen zijn de boosdoeners gekarakteriseerd.

Binnen het Moleculaire Cardiologieprogramma was een tweede programma o.l.v. prof. Pannekoek gehonoreerd aan de Universiteit van Amsterdam. In eerste instantie zou het Leidse programma in competitie gaan met Amsterdam, en het beste programma zou verder gesubsidieerd worden. Dit kwam de onderlinge samenwerking niet ten goede en na vier jaar werd besloten dat de beide programma's bij goed presteren zouden doorgaan. Gelukkig was ook het Amsterdamse programma succesvol en ook in Amsterdam zijn de toen beginnende postdocs Carlie de Vries en Anton Horrevoets tot hoogleraar benoemd. En dat de competitie niet desastreus heeft uitgepakt wordt ook wel bewezen door hun aanwezigheid bij deze rede!

De goede verstandhouding met Amsterdam en daarnaast ook Maastricht o.l.v. Mat Daemen werd bevestigd door een grote gehonoreerde gemeenschappelijke aanvraag bij NWO binnen het Genomics programma. Klaarblijkelijk waren we nu zodanig moleculair biologisch geschoold, dat ook geld kon worden verkregen van NWO voor cardiovasculair onderzoek.

Persoonlijk verbaast het mij nog steeds wat wij met de genomics technieken vandaag de dag kunnen meten. Ik vertelde u al dat muizen in principe klein zijn. Bloedvaatjes van een muis zijn erg klein en dus ook de vaatvernauwingen. Toch kunnen we nu het expressieniveau meten van 24.000 verschillende genen in zo'n atherosclerotisch plakje. Het afgelopen jaar hebben we een databank ontwikkeld waarin op verschillende tijden na de start van een vaatvernauwing de genexpressie van deze 24.000 genen kan worden geanalyseerd. Deze databank is opgezet door Martine Bot en reeds gebruikt in een publicatie van Saskia de Jager, die begin dit jaar is verschenen in de Journal of Experimental Medicine (J. Exp. Med.). Deze databank bevat ook gegevens van genen die nog niet gekarakteriseerd zijn, maar gezien hun expressiegedrag zeer belangrijk kunnen zijn voor de vaatvernauwingen. Verdere identificatie van deze genen vormt een belangrijke uitdaging voor de toekomst.

Ons Nederlandse NWO genomics programma kreeg in 2004 een belangrijke uitbreiding door aansluiting bij een Europees Vasculair Genomics Programma, EVGN genaamd. Dit was een Europese samenwerking tussen 28 verschillende Europese groepen met als coördinator Alain Tedgui uit Parijs. Naast veel op en neer reizen naar Parijs werden samenwerkingen gestimuleerd en kreeg ons vasculaire onderzoek een extra impuls.

Een vraag die mij vaak gesteld wordt is de volgende: In Leiden hebben jullie prachtige muizenmodellen voor vaatvernauwing en instabiele plaque en kunnen jullie met innovatieve behandelingen een prachtig therapeutisch effect creëren. Echter in hoeverre is het werk nu geschikt voor toepassing bij de mens? Ook ben ik door referenten wel eens gekarakteriseerd

als een goede muizendokter, maar werd de translatie naar de mens in twijfel getrokken. Hoewel ik het inderdaad belangrijk vindt dat de muizen gezond blijven wil ik toch dieper ingaan op de relevantie van ons onderzoek voor de mens.

De muismodellen voor vaatvernauwing zeggen ons dat niet alleen de cholesterol niveaus in ons bloed van belang zijn, maar dat de vetstapeling in de vaatwand leidt tot een chronische ontsteking. Binnen de sectie Biofarmacie is onder leiding van Johan Kuiper een research groep ontstaan waarin nieuwe therapieën worden ontwikkeld, vooral gericht op het tegengaan van de ontstekingschade. Zoals u weet vormt vaccinatie een effectieve methode om ontstekingsziekten te voorkomen. Arnaud Hauer, Kim Habets en Gijs van Puijvelde hebben aangetoond dat vaccinatie tegen het geoxideerde LDL maar ook tegen ontstekingsfactoren als IL-12 leiden tot een sterke vermindering van de vaatvernauwing. Tijdens een wetenschappelijke vergadering van de Nederlandse Atherosclerosis Society hield vorige week Johan Kuiper een lezing met als titel: *Applied inflammatics: Athero-vaccinations in 2015?*

Hoewel Johan altijd erg voorzichtig is in zijn voorspelling is vorige maand een klinische studie gestart door Genentech, waarbij patiënten tussen de 35 en 80 jaar worden behandeld met een monoclonaal antilichaam tegen geoxideerd LDL. Dit antilichaam was ontwikkeld door de Zweedse firma BioInvent en deze firma krijgt dan ook een premie van 15 miljoen dollar als de eerste patiënt wordt ingesloten in de studie. Deze klinische studie bij de mens zal de ontsteking in de plaque volgen gedurende de behandeling. Hierdoor komt het principe van vaccinatie bij hart- en vaatziekten toch wel erg dichtbij.

Een tweede voorbeeld betreft de toepassing van een patent afkomstig van onze eigen groep. Uit het werk van Saskia de Jager en Adriaan Kraaijeveld onder leiding van Erik Biessen blijkt dat 3 chemokine liganden niet alleen verhoogd zijn in het plasma van patiënten met een instabiele angina pectoris, maar ook van voorspellende waarde zijn voor een toekomstig hart-

infarct. Hierdoor kunnen patiënten met een verhoogd risico worden geïdentificeerd. Een Amerikaanse firma heeft nu een licentie genomen op dit patent en zal met behulp van Amerikaanse klinische studies de klinische effectiviteit demonstreren en de FDA toestemming vragen voor commercialisatie.

Als derde succesvolle translatie van het muizenonderzoek naar de mens wil ik noemen een artikel dat twee maanden geleden verscheen in de New England Journal of Medicine (NEJM) als een samenwerking tussen onze Leidse groep en de groep van Kastelein en Kuivenhoven in het AMC. Sommigen van u zullen ook de uitvoerige bespreking in de NRC op een dubbele middenpagina gelezen hebben.

In 1990 heeft de beschikbaarheid van humane levercellen ervoor gezorgd dat wij konden aantonen dat het goede cholesterol, zoals vervoerd in HDL, door de cellen selectief kan worden opgenomen op een wijze die verschilt van LDL. Na een bezoek van Monty Krieger aan onze groep in Leiden in 1995, bleek dat een nieuwe scavengerreceptor, door hem genoemd BI, hier mogelijk verantwoordelijk voor was.

Vervolgens werden in Boston scavengerreceptor BI knock-out muizen gecreëerd en wij hadden weer de eer om als eerste buitenlandse groep over deze muizen te kunnen beschikken. Inderdaad bij afwezigheid van deze receptor gaat het HDL-niveau omhoog, maar ondanks deze hoge HDL-niveaus zijn de muizen niet beschermd tegen vaatvernauwing. Omdat het cholesterol in HDL ook van belang is als bouwsteen voor stresshormonen leidde de afwezigheid van de receptor ook tot vorming van minder stresshormonen. Tot voor kort was de relevantie van deze bevindingen voor de mens onbekend.

De afdeling Vasculaire Geneeskunde van het AMC o.l.v. prof. Kastelein en dr. Kuivenhoven beschikt echter over een databank met families met extreme cholesterolwaarden: heel hoog of juist heel laag. In het DNA van een familie met hoog HDL-cholesterol ontdekten zij een mutatie in het gen dat codeert

voor de HDL-receptor, scavengerreceptor BI kortweg SR-BI genoemd. In Leiden konden we bepalen dat de gevonden mutatie ervoor zorgt dat SR-BI slechter werkt. Hiertoe werd humaan SR-BI tot expressie gebracht in de SR-BI knock-out muis en de werking van de mutant vergeleken met het normale humane SR-BI. Net als in de muis was bij de mensen met de mutant de productie van stresshormonen verminderd en de functie van de bloedplaatjes verstoord.

Deze studie met Menno Vergeer als eerste auteur is een schoolvoorbeeld van zgn. translationeel onderzoek waarbij studies met muizen zijn vertaald naar de mens en de functie van het humane SR-BI weer is bestudeerd in de muis.

De publicatie van deze gezamenlijke Amsterdams-Leidse studie in het prestigieuze tijdschrift de New England Journal of Medicine kan worden gezien als een groot succes. De extra Nederlandse aandacht voor dit artikel in de NRC gaf ook voor niet vakgenoten aan, dat er hier sprake was van een mijlpaal. Ook kan de studie dienen als voorbeeld voor toekomstige translationele studies. Een grote aanvraag is dan ook in voorbereiding, waarbij de AMC-databank met families met extreme cholesterolwaarden, maar ook studies met families met premature hart- en vaatziekten kan dienen als uitgangspunt niet alleen voor de identificatie van het precieze defect, maar ook voor een op de individuele patiënt gerichte therapie.

Tot nu toe heeft u veel gehoord over samenwerking tussen de verschillende groepen, zowel nationaal als internationaal. U kunt zich afvragen: Is er dan geen competitie? Het antwoord is Ja, en het zal u niet verbazen dat ik die competitie ook wel opzocht. Mijn medewerkers weten dat het jaarlijkse ritueel om geaccepteerde abstracts voor de november bijeenkomst van de American Heart Association (AHA) voor mij zo'n uitdaging vormde. U moet weten dat abstracts voor dit congres door 8 onafhankelijke personen worden beoordeeld en dat ongeveer 25-30% van de abstracts wordt aangenomen voor presentatie. Bij acceptatie bestond de afspraak binnen onze groep dat deze persoon inderdaad naar de Verenigde Staten kon afreizen naar plaatsen als Chicago en New Orleans. De al of niet acceptatie-

brieven kwamen in augustus binnen en vervolgens werd snel het aantal aangenomen abstracts van andere Nederlandse en buitenlandse groepen gecheckt om te kijken wie het meest succesvol was. Het record aantal acceptaties werd door onze groep in 2006 bereikt met 16 presentaties. Aangezien er maar maximaal 10 abstracts per persoon werden toegestaan werd mijn naam op verschillende manieren gespeld, al dan niet met 'Van'. Een voordeel van het Nederlandschap.

De AHA meeting werd uiteraard ook gebruikt in de wandelingen voor de stimulering van de internationale contacten. Ik wil u één voorbeeld geven van de intensiteit van de discussies.

Ik heb u eerder al laten kennismaken met het scavengerreceptor A en B die beiden van belang zijn voor de opname van lipoproteïnen. In 2001 kwam een nieuwe groep van eiwitten in de belangstelling nl. de ABC-transporters. U ziet dat ons werk niet zo moeilijk is, als je A en B kan zeggen kom je al een heel eind. Deze ABC-transporters hebben de interessante eigenschap dat ze cholesterol vanuit de vaatwand kunnen transporteren naar HDL, gevolgd door transport naar de lever. Daarna kan cholesterol via de gal en darm het lichaam verlaten. Vooral de aanwezigheid van de ABC-transporters in de vaatwand beschermt daarmee tegen een al te hoge cholesterol belading. Miranda van Eck toonde al in 2002 in een publicatie in de Proceedings of the National Academy of Sciences (PNAS) dat de aanwezigheid van ABCA1 bescherming biedt voor de vorming van atherosclerose. Echter in cellen waarin ABCA1 ontbreekt, blijkt een tweede transporter-ABCG1 verhoogd te zijn. Aangezien ABCG1 ook cholesterol vanuit de cel aan HDL kan afgeven, zou deze verhoging het effect van de afwezigheid van ABCA1 kunnen opheffen. Het creëren van een dubbele knock-out leek daarom interessant.

Voor 26.000 dollar werden ABCG1 knock-out muizen gekocht en Ruud Out begon de kruisingen met de al aanwezige ABCA1 knock-out muizen. Op een AHA meeting was dit ons al ontraden door Peter Edwards van UCLA, een expert op het gebied

van ABCG1. Echter Ruud was succesvol en de ABCA1/ABCG1 dubbele knock-out muizen vertoonden extreem hoge stapelingen van cholesterol. Dag en nacht werd doorgewerkt om deze resultaten zo snel mogelijk te publiceren. De publicatie werd geaccepteerd en verscheen 25 oktober 2007 online in *Circulation Research*, dus net voor de AHA meeting van 2007 in Orlando. Een publicatie van een competerende Amerikaanse groep met vergelijkbare resultaten verscheen 8 november in de *Journal of Clinical Investigation*, dus twee weken later. In Orlando na een diner met de editorial board van *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology (ATVB)* ontmoette ik de competitor uit New York. Ik zal zijn naam niet noemen, maar hij vindt zichzelf een Groot onderzoeker. Hij liep op mij af en sprak de woorden: “You beat me, I will beat you.”, en sloeg de bril van mijn hoofd. Hoewel ik wel van competitie houd, was deze actie zo onverwacht, dat ik toch maar besloot om eerst mijn bril te zoeken.

De volgende ochtend vertelde ik mijn medewerkers dit verhaal, dat echter met ongeloof werd ontvangen. Voor mijn geloofwaardigheid kwam het daarom goed uit, dat er niet alleen getuigen waren van dit voorval, maar ook dat tijdens de eerste pauze deze Amerikaanse persoon in aanwezigheid van mijn medewerkers zijn excuus aanbood. Bij terugkomst in Nederland vond ik op mijn kamerdeur een poster met 2 bokkers, waarop ik duidelijk mijzelf en mijn wetenschappelijke opponent herkende. Hoewel daarna de onderlinge verhoudingen zijn verbeterd, was ik toch verrast dat ik de afgelopen november in Chicago een persoonlijke uitnodiging ontving voor een gezamenlijk diner. Helaas had ik reeds andere sociale verplichtingen zodat het verhaal niet volledig met een happy end eindigt.

Ik moet u wel bekennen dat mijn persoonlijke interesse in de meetings van de AHA niet alleen door de mogelijke competitie werden gestimuleerd. Een bezoek in november aan de Verenigde Staten kan ook gemakkelijk gekoppeld worden aan een stage in Colorado. Hier startte dan mijn voorbereiding voor een eventuele tocht der tochten.

In het zicht van Leeuwarden, en dus aan het eind van mijn afscheidsrede gekomen, wil ik toch nog de mij veelgestelde vraag beantwoorden: Wat ga je nu doen, laat je echt de wetenschap achter je?

Ik moet u zeggen dat ik toch wel het gevoel heb dat ik een echte tocht heb volbracht. De sectie Biofarmacie is in goede handen, en volop toekomstproof.

De drie verschillende onderzoekslijnen worden geleid door talentvolle onderzoekers.

Miranda van Eck is reeds als copromotor opgetreden bij vier promoties en heeft de onderzoekslijn naar de rol van lipiden en macrofagen in de atherosclerotische plaquevorming met verve vervuld. Zij is nu Established Investigator bij de Nederlandse Hartstichting en bij een belangrijke Europese aanvraag voor insiders, ERC genoemd, in de laatste ronde beland. Een gerechtvaardigde volgende stap is het hoogleraarschap

Johan Kuiper leidt reeds enige jaren energiek het onderzoek naar de rol van ontsteking bij hart- en vaatziekten. Ik noemde reeds het perspectief van dit onderzoek t.a.v. vaccinatie als therapie. Als vroegere Established Investigator is hij vorig jaar benoemd als hoogleraar en ik heb alle vertrouwen in de mogelijkheden van dit onderzoek voor translatie naar de mens.

Als derde lijn van onderzoek, reeds opgezet in het Moleculaire Cardiologie programma van de Nederlandse Hartstichting heeft de groep van Erik Biessen het mechanisme van atherosclerotische plaque destabilisatie bestudeerd. Dit onderzoek was uitermate succesvol, vandaar dat dit leidde tot een hoogleraarschap voor Erik in zijn favoriete plaats Maastricht. Op dit moment heeft als jonge onderzoekster Ilze Bot zijn onderzoekslijn zeer succesvol voortgezet. Na een VENI-subsidie heeft zij afgelopen jaar 2 projectsubsidies van de NHS verkregen, waarbij de rol van de mestcellen wordt bestudeerd als mediair voor de plaque destabilisatie onder invloed van stress. Tevens wordt in samenwerking met prof. Quax van het LUMC de rol van mestcellen bij restenose, het weer dichtslibben van de

bloedvaten na een dotterbehandeling, bestudeerd. Daarnaast werd recent bekend dat naast Miranda ook Ilze in de laatste ronde voor een ERC-grant is beland.

De mestcellen werden in 1997 door Ilze, tezamen met Saskia de Jager, aangetroffen in atherosclerotische plaques. Deze cellen zijn vooral bekend door hun betrokkenheid bij allergische reacties. Wij toonden echter aan dat activatie van mestcellen in de atherosclerotische plaque leidt tot destabilisatie en we stellen dat stabilisatie van de mestcellen een nieuwe therapeutische benadering kan zijn ter preventie van een hartaanval. De publicatie in het tijdschrift *Circulation* werd vergezeld door een commentaar van Peter Libby, een redelijk bekend onderzoeker binnen dit gebied. Dit idee is nu door twee bedrijven opgepikt en binnenkort starten klinische studies naar de toepassing van mestcel stabilisatie ter voorkoming van een acuut hartinfarct. Ook hier dus een vertaling van de muizenstudies naar de mens.

Naast deze trekkers van de klassieke onderzoekslijnen binnen de sectie Biofarmacie zijn er nieuwe impulsen gecreëerd door Menno Hoekstra, die als postdoctoraal fellow van de NHS, de rol van de bijnier en stresshormonen bestudeerd. Een tweede postdoctorale fellow van de NHS is Gijs van Puijvelde, die binnen de groep van Johan Kuiper de therapieën met betrekking tot vaccinatie verder ontwikkelde.

Een acuut hartinfarct wordt vaak veroorzaakt door een klontering van de bloedplaatjes. Met subsidie van de Landsteinerstichting bestudeert Suzanne Korporaal in samenwerking met de afdeling Haematologie van het UMC wegen om deze klontering te voorkomen.

Deze subsidies zijn allemaal in sterke competitie verkregen en het zal u duidelijk zijn dat ik er het volste vertrouwen in heb dat deze getalenteerde postdocs hun onderzoekslijnen ook zonder mijn directe inbreng kunnen voortzetten.

Is er dan nog wel iets voor mij te doen?

Ik kan u zeggen: Gelukkig wel. Zoals eerder gezegd zullen dit

jaar nog 4 promoties worden afgerond. Ook loopt er nog een door mij geleid TI Pharma gesteund project met vier medewerkers waarvan de afloop in september 2012 is gepland. In samenwerking met Folkert Kuipers en Bert Groen uit Groningen en Martin Smit van MSD wordt gewerkt aan een vorig jaar nieuw geïntroduceerd regressie concept voor atherosclerose. Een ieder die hier zit en vooral de ouderen hebben al vaatvernauwing en atherosclerotische plaques zijn aanwezig. In onze modellen hebben we veel kennis vergaard hoe de plaques worden gevormd, maar we weten nog niet hoe we reeds aanwezige plaques kunnen verkleinen. Het afgelopen jaar zijn binnen onze groep nu condities gecreëerd waardoor zgn. plaqueregressie kan worden geïnduceerd.

De laatste resultaten bewijzen dat zowel door middel van activatie van de eerder genoemde ABC transporteurs als door specifieke beïnvloeding van het ontstekingsproces de plaques kunnen worden verkleind, terwijl de plaques ook stabiel worden. In het komend jaar zal ik proberen om ook deze veelbelovende muizenbevinding te vertalen naar de mens. Daar kunt u dus mogelijk in de toekomst allemaal uw voordeel mee doen.

Ook zijn er nog twee door Amerikaanse firma's gesteunde projecten die mijn persoonlijke aandacht zullen vereisen. Een project behelst de eerder genoemde toepassing van de biomarkers die een mogelijk hartinfarct kunnen voorspellen. Zowel Erik Biessen als ikzelf zullen deze firma verder adviseren teneinde inderdaad FDA toestemming te verkrijgen om deze test praktisch te commercialiseren.

Daarnaast heb ik deze week nog een nieuw contract gesloten met Alnylam, een biotechnologische firma uit Boston, waarmee in samenwerking specifieke remmers van genexpressie zgn. siRNA's zullen worden bestudeerd. Over deze samenwerking kan ik u echter niet al te veel vertellen, aangezien er ook nog iets geheim moet blijven.

Al met al zullen deze persoonlijke hobby's nog wel 2 dagen in de week mijn aanwezigheid in Leiden vereisen, zodat de geraniums nog even moeten wachten.

Gedurende mijn verhaal zal het u duidelijk zijn geworden dat veel projecten zijn gesteund door de Nederlandse Hartstichting, NWO, TI Pharma, en de industrie. Vooral de steun van de Nederlandse Hartstichting, niet alleen via projecten, maar vooral via het Moleculaire Cardiologie programma en de persoonsgebonden subsidies was essentieel voor onze bijdrage aan het onderzoek ter bestrijding van hart- en vaatziekten. Ik hoop dat naast de grote programma's, de Nederlandse Hartstichting met name de persoonsgebonden beurzen zal handhaven, zodat veelbelovende jonge onderzoekers behouden blijven voor het cardiovasculaire onderzoek.

Aan het einde gekomen van mijn afscheidsrede wil ik graag de personen bedanken die mij uit de wind hebben gehouden gedurende mijn tocht door de vaten.

De organisatorische inbedding van de sectie Biofarmacie bij het Centrum voor Bio-Farmaceutische Wetenschappen in de Faculteit Wiskunde en Natuurwetenschappen staat regelmatig ter discussie. De research gerichte houding van Wetenschappelijk directeur Meindert Danhof en zijn voorgangers Gerard Mulder en Douwe Breimer heb ik altijd gewaardeerd. De langdurige ondersteuning door Ine Goedegebuur zorgde ervoor dat alle financiële perikelen soepel konden worden opgelost. Het ligt in de lijn van de verwachtingen dat de tegenwoordige translatie van ons muizenwerk naar de kliniek een verandering van structuur vereist waardoor de interactie met het LUMC en de andere Medische Centra beter zichtbaar wordt.

Ik heb geprobeerd om bij de succesvolle resultaten zoveel mogelijk de naam van mijn medewerkers te noemen, zodat duidelijk is wie de kop heeft genomen en het meeste werk heeft verricht.

Toch wil ik nog benadrukken dat vooral Martin Bijsterbosch, Johan Kuiper, Erik Biessen en Miranda van Eck mij vaak uit de wind hebben gezet en veel werk hebben verzet voor het succes van de sectie Biofarmacie. Het nu startende project met Alnylam bouwt voort op eerdere contacten tussen Martin Bijs-

terbosch en Manoharan waarbij nog vaak de naam van Martin wordt genoemd.

Johan Kuiper was mijn tweede promovendus en naast het opzetten van een innovatieve onderzoekslijn is zijn organisatorisch talent van groot belang voor de succesvolle uitvoering van experimenten. Bij het opzetten van nieuwe onderzoekslijnen heeft Erik Biessen een belangrijke rol gespeeld.

Hoewel je na je benoeming tot hoogleraar op onnavolgbare wijze koos voor Maastricht, heb ik je creatieve bijdrage altijd gewaardeerd en onze samenwerking zal zeker nog worden voortgezet.

De Lipidenlijn binnen de sectie Biofarmacie zal worden voortgezet door Miranda van Eck. Haar onderzoek is internationaal zeer succesvol en ook de efficiënte organisatie van het onderwijs wordt door mij in hoge mate gewaardeerd.

Ik kan niet alle 60 promovendi bij naam noemen, maar ik verzeker jullie dat de wetenschappelijke discussies met een ieder voor mij de hartstocht voor het werk hebben gestimuleerd. Een bijzondere medewerker moet echter zeker nog extra bij naam worden genoemd, nl. Kar Kruijt. Onze unieke samenwerking duurde bijna 40 jaar, en vorige maand heb je afscheid genomen. Jij was reeds paranimf tijdens mijn promotie, en je inzet voor de sectie biofarmacie zowel organisatorisch als experimenteel is absoluut essentieel geweest voor ons gezamenlijke succes. Onze dagelijkse werkbespreking om 4 uur 's middags vormde altijd het hoogtepunt van de dag.

Via PubMed kan geanalyseerd worden dat er meer dan 420 publicaties in internationaal toon aangevende tijdschriften zijn gepubliceerd. Vooral de laatste jaren gingen deze publicaties vaak gepaard met een editorial of een extra plaatje op de voorpagina om het belang van onze bevindingen te benadrukken. Veel van de publicaties zijn verkregen door samenwerking met andere groepen in Nederland, Europa of over de gehele wereld. Van de 200 publicaties gedurende de laatste 10 jaar zijn er 70 tezamen met andere Nederlandse groepen, 45 met andere groepen binnen Europa, 25 met Amerikaanse onder-

zoeksgroepen en 7 tezamen met onderzoekers uit Japan. Deze samenwerkingen zijn door mij altijd als stimulerend ervaren en mijn tocht door de vaten is daardoor vaak een gezamenlijke tocht geworden

De extra inspanningen van de staf en postdocs hebben ervoor gezorgd dat ik de laatste 11 jaar op woensdag samen met Astrid een belangrijke nieuwe activiteit kon ontplooien. Door onze kleinkinderen Anna en Robin wordt dit een feestdag genoemd en ook Manu geeft reeds een positief signaal. Het helpt natuurlijk als het zogenaamde *oppassen* plaatsvindt met de liefste kleinkinderen van de wereld.

Mij wordt wel eens verteld dat de woensdag nu de rustigste dag is op ons lab. Ik moet u zeggen dat er de laatste 10 jaar inderdaad een belangrijke verschuiving is geweest binnen ons laboratorium. De koffieruimte bij de lift hangt regelmatig vol met babyfoto's en de jonge postdocs hebben gezorgd voor een goed potentieel aan toekomstige studenten.

Voor bestuurders is het belangrijk om te weten dat dit niet ten koste is gegaan van de wetenschappelijke output. Vorig jaar is door onze groep het recordaantal van 29 artikelen gepubliceerd en dit jaar staat ons aantal reeds op 12, waaronder de eerder genoemde J. Exp. Med. en het NEJM artikel.

Op de Bonkevaart gearriveerd wil ik aan het eind van mijn tocht nog één persoonlijk woord richten.

Zoals ik 25 jaar geleden al heb gezegd is Astrid destijds niet getrouwd met een professor, maar met een schaatsende beach-boy. Ik zei dit vooral omdat het in de lijn der verwachting lag dat de functie van Leidse professor niet te combineren zou zijn met deze eerdere activiteit. Echter zoals uit de titel van dit college blijkt, ben ik het schaatsen nog niet verleerd, en integendeel is er ook nog een passie bijgekomen voor het skiën. Ook de beach is niet uit het zicht verdwenen en de locaties van congressen in Santa Monica of Bondi Beach werden door mij altijd in dank aanvaard. Misschien dat wel bij het woord Beach-Boy het woord Boy intussen moet worden vervangen. Lieve Astrid, Ik ben je dankbaar dat je zowel mijn hartstocht

voor de vaten en de vaarten hebt gestimuleerd. De 56 promotiediners waren hiervoor maar een kleine compensatie, en ik hoop dat we gezamenlijk met vrienden, familie, kinderen en kleinkinderen nog een goede toekomst tegemoet gaan.

Ik heb gezegd.

## PROF.DR. TH.J.C. VAN BERKEL



- 1964-1971 Biochemie, Universiteit van Amsterdam  
18 dec. 1974 Erasmus Universiteit Rotterdam. Promotie op proefschrift getiteld: Pyruvate Kinase Isoenzymes  
1974-1978 Postdoc bij de afdeling Biochemie I van de Erasmus Universiteit Rotterdam  
1978-1984 Assistent-professor bij de afdeling Biochemie I van de Erasmus Universiteit Rotterdam  
1984-1986 Established Investigator van de Nederlandse Hartstichting  
21 feb. 1985 Elfstedentocht tezamen met Ed Mathôt  
1985 Anniversary Prize van de European Biochemical Societies (FEBS prize) t.a.v. "Lipoproteins and their interaction with liver cells".  
26 feb. 1986 Elfstedentocht  
1986-2011 Professor en hoofd sectie Biofarmacie van het Leiden-Amsterdam centrum voor Drug Research (LACDR)  
4 jan. 1997 Elfstedentocht tezamen met Mike van Berkel  
1998-2009 Director van het Moleculaire Cardiologie programma van de Nederlandse Hartstichting  
1999-heden Fellow of the American Heart Association

- 2001-2005 Partner in NWO genomics programma  
2004-2011 Partner in European Vascular Genomics Network  
2003-heden Editorial Board "Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology" en Journal of Lipid Research

Een onderzoekstocht door de bloedvaten vertoont veel gelijkenis met een tocht over de vaarten. Binnen het bloedvat leidt het deponeren van vette substanties tot vaatvernauwing. Hoewel de lever de schadelijke vetbolletjes probeert te verwijderen, kunnen op jeugdige leeftijd reeds initiële atherosclerotische plaques worden aangetroffen. Hogere cholesterol niveaus in het bloed vormen hierbij een belangrijke risicofactor waarbij vooral het (geoxideerde) Lage Dichtheids Lipoproteïne (LDL) als boosdoener wordt gezien. Het Hoge Dichtheids Lipoproteïne (HDL) beschermt daarentegen door cholesterol vanuit de vaatwand weer naar de lever te vervoeren. Naast de veelgebruikte statines om het LDL te verlagen worden nieuwe immunologische therapieën ontwikkeld – o.a. vaccinatie om de ontstekings-effecten van het LDL te verminderen. Daarnaast wordt onderzoek verricht om de werking van het goede HDL nog verder te verbeteren. Beoogd wordt om door een combinatie van deze therapieën in de toekomst ook de reeds aanwezige vaatvernauwingen te verminderen via zg. regressie-therapie. Een veelbelovende therapeutische benadering vormt tevens het voorspellen van een toekomstig hartinfarct m.b.v. biomarkers en de stabilisatie van instabiele atherosclerotische plaques.

