



Universiteit
Leiden

The Netherlands

Een verscheurend vergezicht

Biessen, E.A.L.

Citation

Biessen, E. A. L. (2006). *Een verscheurend vergezicht*. Leiden: Universiteit Leiden. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/19704>

Version: Not Applicable (or Unknown)

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

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/19704>

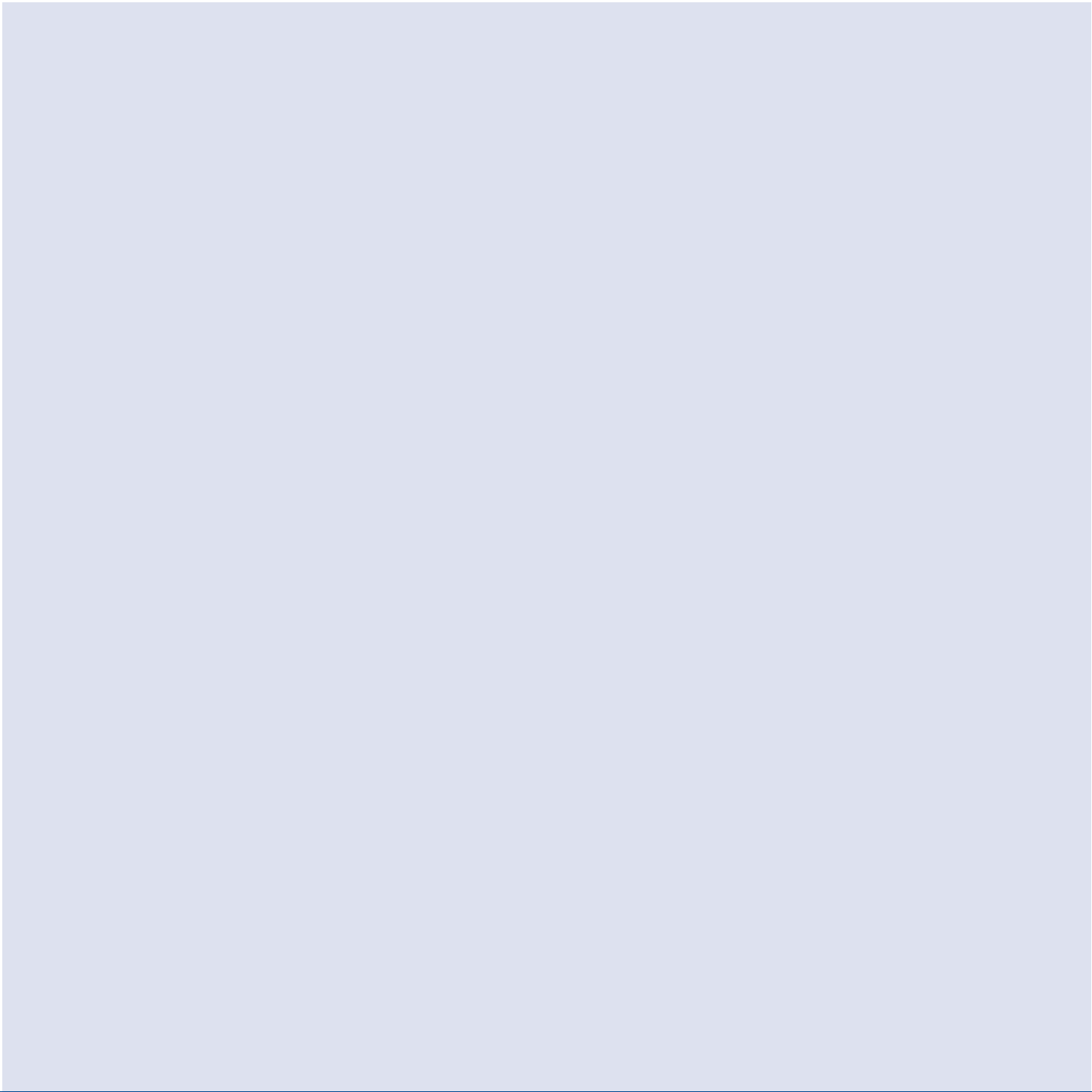
Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

Prof.dr.ir. E.A.L. Biessen

Een verscheurend vergezicht



Universiteit Leiden



Een verscheurend vergezicht

oratie uitgesproken door

Prof.dr.ir. E.A.L. Biessen

bij de aanvaarding van het ambt van hoogleraar in de
Therapeutische Genmodulatie
aan de Universiteit Leiden
op vrijdag 3 november 2006



Universiteit Leiden

Mijnheer de Rector Magnificus, Leden van het College van Bestuur, Zeer gewaardeerde toehoorders,

4 Bijna elk tijdperk kent haar poging de mens in mechanistische termen te vangen. Helaas, want maar al te vaak vertroebelen deze representaties onze blik op de werkelijkheid. Zo vatte Le Metrie¹ de mens op als een geolied uurwerk, een beeld waarin ik mezelf in ieder geval niet direct meen te herkennen. Newcomen's stoomturbine was nog niet geassembleerd of er bleken verrassende parallellen te bestaan tussen mens en machine.² Slechts met onderbreking van de Romantiek, waar de dynamiek van de "Sturm und Drang" even geen ruimte liet voor het beklemmende keurslijf van de metafoor, zijn we achtereenvolgens gereduceerd tot een elektronisch circuit, een telecommunicatie netwerk, en een analoge computer met een wat beperkte geheugenkaart. Welnu, in dit derde millennium lijken we gesublimeerd tot mobiele genpakketjes. De genpakketjes dicteren de wereld en dringen zich werkelijk overal op. Zo lijkt de opmerkelijke gelijkens tussen mens en chimpansee niet door toeval ingegeven, zoals zelfs mijn neef van elf, gezegend met dat intuïtieve gevoel voor de Hogere Orde der Dingen dat jonge adolescenten kenmerkt, al vermoedde. Immers onze genpakketjes zijn voor 99.4% identiek.³ Zelfs zebra en paard verschillen meer en er wordt binnen het taxonomisch bestel dan ook driftig gepleit voor uitbreiding van die gezellige Homo familie met enkele nieuwe telgen. Diegenen onder u die nu vrezes van glorieuze "Masters of the World, Centers of the Universe" verworpen te zijn tot haarloze apen met een ietwat geprononceerde cortex kan ik geruststellen: die 0.6% mag dan ontluisterend weinig lijken, het betreffen wel vitale permutaties. Aanpassingen die ons bijvoorbeeld in staat stellen tot file parkeren of orenen.

De genpakketjes laten zich werkelijk overal gelden: zo danken wij ons taalgevoel aan een subtiële correctie van het FoxP2 gen⁴ en bevinden onze neusgaten zich als gevolg van een minieme bijstelling niet frontaal maar onder een veilig afdakje. Dat oogt wel zo vriendelijk en is in het licht van de nakende klimaatverandering een enorme pré. Helaas, ditzelfde genpakket is er ook verantwoordelijk voor dat wij, in tegenstelling tot andere zoogdieren, veel ontvankelijker zijn voor hart- en vaatziekten. Te meer nu onze superieure intelligentie ons in staat heeft gesteld het jagen/verzamelen vaarwel te zeggen en een immobiel stressvol bestaan op te bouwen, waarin verleidingen ons van alle kanten belagen en onze levensduur zodanig opgerekt is dat hart- en vaatziekten ook maximaal kans krijgen zich te ontwikkelen.

Eerst enkele harde cijfers die het endemische karakter van hart- en vaatziekten illustreren. In 1970 betrof dit in Nederland zo'n 50,000 sterfgevallen per jaar.⁵ Dertig jaar later, anno 2004, is dit aantal met 45,500 gevallen nog steeds zeer aanzienlijk. In de afgelopen drie decennia lijkt er, zo op het eerste gezicht, weinig veranderd in dit beeld. Wanneer we ons echter realiseren, en een kleine blik om u heen en richting kathedraal zal dit ongetwijfeld bevestigen, dat de Nederlandse bevolking in de afgelopen drie decennia niet alleen uitgedijd maar tevens enigszins vergrijsd is, dan ziet het plaatje er duidelijk rooskleuriger uit. Na correctie voor de veranderde demografische situatie blijkt de kans op infarcten dan ineens gedaald met een spectaculaire 60%, terwijl die voor de overige hart- en vaatziekten tenminste 30% lager uitpakt.⁶ Voor de duidelijkheid: nog steeds betreffen het hier zéér substantiële aantallen, maar de trend is gezet. Deze gestage daling is een wapenfeit dat de medische wereld graag op haar conto meent te mogen schrijven. En met reden: vroege opsporing en verbeterde medicamenteuze en chirurgische behandeling hebben absoluut aan deze ontwikkeling

bijgedragen. Ik wil u wel bekennen dat deze tendens me ook enige zorg baart. Een eenvoudige berekening laat zien dat, mocht de daling zich in het huidige tempo voortzetten, cardiologen zowel als cardiovasculaire wetenschappers over 20 jaar geheel brodeloos zullen zijn. Drieste slachtoffers van eigen succes. Onderzoekers is er natuurlijk wel alles aan gelegen om dit scenario te ontlopen. Hoe? Dat hoop ik u in het komende half uur te verduidelijken.

Een historisch kanon

Alvorens u mijn toekomstvisie te ontvouwen, wil ik voor de minder-ingewijden onder u graag iets dieper ingaan op verschijningsvorm en ontstaan van deze welvaartsziekte. Ik hoop dan gelijk ook iets van de morbide schoonheid uit te dragen die schuilt in een op zich pathologisch proces en in de ingenieuze mechanismen waarvan het lichaam zich bedient, om al dan niet tevergeefs, de aangebrachte schade te herstellen. Zij vormt voor mij namelijk een belangrijke bron van fascinatie en inspiratie. Hart en vaatziekten blijken *grosso modo* terug te voeren op aderverkalking, of in medisch jargon, a-the-ro-scle-ro-se, een afgeleid conglomeraat van het Griekse *αθηρ* (wat kaf, afval betekent) en *σκληροτης* (verharding). Kortom: een verharding van de vaatwand door afzetting van afval. Te uwer geruststelling, atherosclerose doet zich bij iedereen boven de dertig in meer of mindere mate voor en vordert gestaag met de leeftijd. En het betreft zeker geen recent fenomeen. Reeds in het begin van de 19^{de} eeuw beschreven Scarpa en Lobstein⁷ intrigerende verdikkingen van de vaatwand die, zoals Vogel en Rokitansky⁸ vervolgens lieten zien, buitengewoon veel cholesterol bevatten. In een eerste poging dit verschijnsel te verklaren werd door laatstgenoemde in 1855 de “fibrine inkapselingstheorie” gelanceerd, volgens welke zich kleine stolsels na beschadiging

van het bloedvat aan haar binnenbekleding hechten om daar de wondheling in gang te zetten met als ongewenst neveneffect vaatvernauwing.⁹ Virchow kon, als aartsvader van de pathologie, niet achterblijven en postuleerde nog geen jaar later, in 1856, zijn superieure “inhibitiehypothese”, die de plaque verklaart uit een ontstekingsreactie van de vaatwand op de ongewenste infiltratie van eiwitten en vetmateriaal.¹⁰

Beide hypothesen hebben tot op de dag van vandaag, 150 jaar later, enige geldingskracht weten te behouden. We kunnen hier twee conclusies aan verbinden: atherosclerose, toch vaak opgevat als welvaartsziekte, was ook in de 19^{de} eeuw geen onbekend verschijnsel. Ten tweede: in het verleden werd verbazingwekkend scherp waargenomen en bleek men ondanks, of misschien wel dankzij, beperkte hulpmiddelen, tot zeer rake typering in staat.

Atherosclerose: de stand van zaken

Nu zie ik u denken: 150 jaar schijnbare stilstand, daaruit spreekt niet echt een dynamisch onderzoeksveld? Hebben de afgelopen decennia dan niets toegevoegd aan ons inzicht in het ontstaan van atherosclerose? Meent u in deze vraag wellicht een licht retorische ondertoon te herkennen, dan met reden. Sinds Rusell Ross¹¹ in 1976 de stolseltheorie van Rokitansky en de vettheorie van Virchow heeft weten te verenigen tot een universele theorie, waarin een sleutelrol weggelegd is voor ontstekingscellen, is onze kennis van het ziekteproces aanzienlijk verdiept en is een groot aantal sleutelfactoren geïdentificeerd. Zo is inmiddels duidelijk dat atherosclerose niet overal in het vaatstelsel optreedt, maar een zekere voorkeur kent voor bepaalde plaatsen. De binnenbekleding van het vat, het endotheel, blijkt juist op deze plaatsen extra vatbaar voor beschadiging door blootstelling aan bekende risicofactoren zoals, en u heeft ze ongetwijfeld zelf al paraat, hoge bloeddruk,

cholesterolgehalte of bloedsuikerspiegel. Het endotheel meent zich te kunnen beschermen tegen deze externe bedreigingen door de aanmaak van alarmstoffen, die onder andere het afweersysteem mobiliseren.¹² Zo worden witte bloedcellen gerekruteerd die het endotheel passeren en de vaatwand binnendringen.

Tot zover volgt atherosclerose getrouw de paden van een klassieke ontstekingsreactie, zoals deze zich ook manifesteert na bijvoorbeeld een wondinfectie. Echter, cholesterol en vet maken uiteindelijk het verschil. De ontstekingscellen ruimen ter plekke het in de vaatwand aanwezige vetmateriaal uit de weg en zwellen daarbij op tot overgedimensioneerde schuimcellen. Deze laatste zijn, niet verwonderlijk gezien hun afmeting, minder mobiel en ontwikkelen daarbij ook nog eens een verdacht kort lontje. Dit kan ik ze overigens niet euvel duiden. Waar ontstekingscellen zich na de strijd in het algemeen uit de frontlinies terugtrekken, hebben de schuimcellen dit vermogen grotendeels verloren. Het gevolg: een uitdijende vetaanslag in de slagader. Deze laatste verliest ook nog eens aan veerkracht en wordt relatief ongevoelig voor prikkels.

Nu het wash-en-go mechanisme blijkbaar niet volstaat, zal het vat een alternatieve aanpak van stal moeten halen om de schade te herstellen en het bloedvat te verstevigen. Dus maakt de vaatwandbekleding toegewijde signaalstoffen aan die spiercellen in de wand aansporen zich dwars door de verdikking heen naar het endotheel te bewegen om hier een kapsel te vormen dat rijk is aan bindweefsel en collageen.¹³ Een materiaal dat een enkeling en dan vooral diegenen die l'Oreal het waard acht, wellicht herkent als exclusief ingrediënt van uw huidherstellende wonderlotion.

Van kwaad tot erger

Deze schuimcellen weten een dusdanig agressief milieu in de

plaque te creëren dat ze massaal afsterven. De resterende schuimcellen hebben hun buikjes inmiddels natuurlijk ook meer dan vol en zullen het dode celmateriaal graag aan zich voorbij laten gaan. Dit stapelt geleidelijk op in het centrum van de verdikking. De toekomstige patiënt, een beginnende veertiger inmiddels, ziet er nog steeds fantastisch uit, ervaart succes als een keuze, en past voor een verterende midlife crisis. Daarbij...hij voelt zich uitstekend.

Vijftien tot twintig jaar verder, aan de poort van een ontspannen zwitserleven, is patiënt zowel als plaque geëxpandeerd en het kapsel verworden tot een broos en relatief celvrij bindweefselkorstje. Inmiddels heeft zich in het centrum van de vaatwandverdikking een waar kerkhof van celafval en cholesterol gevormd. Het vat behoeft wat aandacht misschien, maar de situatie is nog niet kritiek. Incidenteel kan de verdikking echter degenereren tot een kwetsbare plaque, waarvan het kapsel, wellicht als gevolg van een opflakkerend ontstekingsproces, grotendeels geërodeerd is en waaronder zich buitengewoon veel debris heeft opgehoopt. En zoals het pittig schaatsen is op dun ijs, zo blijken ook deze kwetsbare plaques uiterst fragiel. Bij de geringste aanleiding zullen deze plaques openscheuren en zal hun schadelijke inhoud in direct contact komen met de bloedsomloop. Ik zeg met nadruk schadelijk omdat de plaquevulling componenten bevat die de bloedstolling kunnen activeren, een veiligheidsmaatregel van het lichaam om lekken snel te kunnen dichten. Helaas, het stelsel kan te fors zijn om op tijd door lokaal aanwezige enzymen te worden afgebroken. Wanneer de scheuring zich dan ook nog voordoet heeft op een vitale plek zoals het beginsegment van de kransslagader, kan het stelsel aanleiding geven tot een infarct of na losschieten, tot een embolie. Kortom een plausibele verhaallijn met een ietwat ongelukkig, open einde.

Vragen geen antwoorden

Waarom zou, nu dankzij deze nieuwste inzichten het ziekteproces goeddeels in kaart gebracht lijkt, N.W.O. of de Nederlandse Hartstichting haar moeizaam bijeengesprokkelde belastings- of collectegelden nog investeren in onderzoek naar atherosclerose? Een legitieme vraag! Het oneigenlijke antwoord hierop is dat volgens Kuhn¹⁴ wetenschappelijke progressie niet rechtlijnig verloopt maar sprongsgewijs.

Paradigmaveranderingen tekenen zich daarbij bij voorkeur af in een zelfgenoegzaam bos, waarin er pittig meegehuild wordt met de wolven. Het eerder geschetste, zelfbesloten beeld van hart- en vaatziekten zou in de toekomst dus juist een uiterst aantrekkelijke kluif kunnen vormen voor de dwarse honden onder ons. En deze honden verdienen alle kans.

Een feitelijk argument is dat terwijl het ontwikkelingsproces van atherosclerose op macroscopisch niveau opgehelderd moge lijken, de omzetting van een onschuldige in een riskante plaque, verantwoordelijk voor het uiteindelijke infarct, nog volledig terra incognita is. De puzzelstukjes zijn min of meer in de juiste volgorde geplaatst maar verre van ingekleurd! Een kleine blik op de vakliteratuur bevestigt dit vermoeden; inmiddels zijn er ruim 3500 studies gepubliceerd over atherosclerose, waarvan slechts een honderdtal specifiek betrekking hebben op het klinisch relevante stadium. Slechts drie procent! Dit noem ik een oogopener. Te meer daar er sterke aanwijzingen bestaan dat de dynamiek zowel als de spelers in kwetsbare en de vroege plaques aanmerkelijk verschillen. Alsof een gedegen studie van de aftrap vanuit de VIP box enige voorspellende waarde heeft voor de eindstand. Het vereist geen groot visionair om te voorspellen dat dit de progressie in geneesmiddelontwikkeling niet ten goede komt.

Hoe is deze paradoxale situatie te verklaren? Deels uit historische gronden: het onderscheid tussen kwetsbare en stabiele,

ongevaarlijke plaques dateert pas van 1992.¹⁵ Deels simpelweg uit een triviale beperking. Een representatief model voor bestudering van de latere stadia van het ziekteproces ontbrak namelijk lange tijd. Rat en muis, de gebruikelijke proefdieren, mogen dan genetisch redelijk overeenstemmen, zij wijken qua formaat en infrastructuur op essentiële punten af van de mens. Dit moet u met me eens zijn. Muizen zijn niet in staat tot retorische exercities en, belangrijker, ontwikkelen geen hart en vaatziekten. Depressies en kanker misschien, maar geen hart en vaatziekten. Daarom hebben we de muis begin jaren negentig van de vorige eeuw vermenselijkt.¹⁶ Hij oogt nog steeds niet, maar herbergt wel enkele genetische defecten die ook in de mens verantwoordelijk zijn voor een verhoogde kans op hart- en vaatziekten. Plaats ze vervolgens op een Supersize Me dieet en ze ontwikkelen spontaan atherosclerose. Uiterst handig, vooral omdat de plaquevorming zich in deze muizen binnen enkele maanden en niet over een periode van 50 jaar voltrekt... Dan kun je als rijpere onderzoeker nog eens een vervolgstudie overwegen... Helaas vertonen deze plaques geen tekenen van verhoogde kwetsbaarheid, laat staan dat ze spontaan openscheuren. Heel jammer, temeer daar humane pathologen en cardiologen al dan niet terecht vastklampen aan rigide criteria voor plaquescheuring, die in retrospect afgeleid zijn uit patiëntenmateriaal. Een slap surrogaat voor ruptuur wordt door hen niet getolereerd. Noodgedwongen doet zich dan de keus voor tussen valide onderzoek aan een klinisch oninteressant fenomeen en onbetrouwbare extrapolaties vanuit een ongeschikt proefdiermodel naar een klinisch relevante situatie. Geen eenvoudige opgave! Deze patstelling heeft ons er een aantal jaren geleden toe aangespoord om een model voor kwetsbare plaques op te zetten.¹⁷ Eerlijk gezegd gebaseerd op de serendipe bevinding dat, door plaatsing van een knellend manchetje rond de

halsslagader, atherosclerose stroomopwaarts geforceerd kan worden. Binnen zes weken vormt zich hier dan een kwetsbare plaque, die qua samenstelling sterk doet herinneren aan haar humane tegenvoeter. Deze plaques kunnen na milde ingreep zelfs openscheuren, waarbij bloedcellen de plaque binnendringen en er zich incidenteel bloedstolsels vormen. Dit model ontbeert de facto slechts een eigenschap: stolselvorming vindt slechts sporadisch plaats na scheuring. Mogelijk is dit een gevolg van het hoge stolseloplossend vermogen van de muis en zou door remming van de stolselafbraak in de muis ons model ook op dit punt te vervolmaken zijn. Daarnaast kunnen we, in afwachting van dit verbeterde model, voorlopig genoeg nemen met een directe bepaling van de mechanische stabiliteit van de plaque.

8

Hoe het ook zij, ik ben van mening dat we met dit model een redelijk betrouwbaar en vooral bruikbaar substraat in handen hebben voor toekomstige studies aan de kwetsbare plaque.

Welke vragen zouden we gewapend met dit model te lijf willen gaan? Vragen die ons ook klinisch gezien verder helpen? Ik heb hieronder een drietal uitdagende kwesties geformuleerd, waarop ik graag mijn tanden stuk zou willen bijten, maar vermeld zij dat dit lijstje zeker niet allesomvattend is:

- Kan plaquescheuring opgevat worden als het ongewenste neveneffect van een op zich gunstige aanpassing van het bloedvat aan de door de vaatvernauwing gewijzigde hemodynamische omstandigheden? Als dit inderdaad het geval blijkt dan verdient het aanbeveling de bloedvaten in de directe nabijheid van de plaque zorgvuldig te blijven bewaken na elke dotter- dan wel bypassbehandeling.
- In hoeverre beïnvloedt de algemene conditie van het lichaam zelf de kans op het optreden van een infarct? Hartinfarcten doen zich namelijk vooral 's ochtends vroeg en na episodes van emotionele of fysieke stress, uitputting of infectie voor.

Wat is het verband tussen deze lichamelijke en geestelijke processen en het scheuren van een plaque? Een ware uitdaging voor de holisten onder ons.

- Kwetsbare plaques kenmerken zich door een vergaande erosie van het kapsel. De erosie en daaropvolgende scheuring van het kapsel vergt een zekere dynamiek die waarschijnlijk gedirigeerd wordt vanuit lokale ontstekingshaarden. Daarbij zijn cellen uit een kwetsbare plaque waarschijnlijk ingebed in een andere voedingsbodem dan die uit de ongevaarlijke plaque. De vraag dringt zich dan ook op welke spelers in de plaque zelf of mogelijk daarbuiten bepalend zijn voor verwerking en scheuring van de plaque en welke mogelijk geschikt zijn als doelwit voor toekomstige plaque-stabiliserende therapie? Kortom, verlegging van de horizon was en blijft de geëigende strategie om ook in de toekomst nog vruchtbaar en vernieuwend onderzoek te kunnen blijven verrichten en ons begrip van het ziekteproces te vergroten. Nu kunt u hiertegen inbrengen dat dit natuurlijk een heel lovenswaardig streven is. Maar dat als leek en/of subsidiënt natuurlijk vooral de vraag prangt in hoeverre de patiënt bij al dit hobbyisme gebaat is. Met andere woorden: heeft het voortschrijdende inzicht ons inmiddels één concrete behandeling of pil opgeleverd? Vanuit kentheoretisch oogpunt wellicht een oninteressante, door pragmatisme ingegeven vraag, maar ik stel hem toch maar. Zoals hierboven besproken, is de kans op hart- en vaatziekten de afgelopen 30 jaar drastisch teruggelopen, mede als gevolg van verbeterde diagnose en behandeling. Voor hart- en vaatziekten hebben we de keuze uit drie opties: bijsturing van leefgewoontes, invasieve (zeg maar chirurgische) ingrepen en medicamenteuze ingrepen, ook wel de pil.
- Over aanpassing van leefgewoontes kan ik kort zijn. Hoewel de risicofactoren inmiddels genoegzaam bekend zijn blijkt bijstelling van ons dieet, rookgedrag en mobiliteit even

doeltreffend als moeizaam realiseerbaar. Een rigide groente- en zaadinfuus lijkt me geen levensvatbaar perspectief. Vanwege het gemak laven we ons daarom liever aan het beschikbaar medisch vernuft. Zo hoopt de vaatchirurg respectievelijk interventiecardioloog bij een forse vernauwing of zelfs afsluiting van het bloedvat de bloedsomloop te herstellen via plaatsing van een “bypass” (sinds 1967) of via een dotterbehandeling. En precies hier wringt de schoen. De echt kwetsbare plaques, zij dus die aanleiding geven tot een fataal infarct, blijken het bloedvat maar in beperkte mate af te sluiten en blijven daarmee vaak geheel onzichtbaar in het angiogram. Chirurgische interventies zijn dus, in afwachting van verbeterd diagnostisch gereedschap, vooralsnog ongeschikt om toekomstige infarcten te voorkomen. Dit is niet onbelangrijk!

Daarnaast hebben we de beschikking over een breed scala aan geneesmiddelen, waarvan het merendeel gericht is op verlichting van bestaande risicofactoren. Zo worden statines met succes toegepast om de cholesterolspiegel in het bloed - die zelfs bij de gemiddelde Nederlander al met een factor drie verhoogd is t.o.v. andere primaten - te normaliseren. Deze statines hebben de kans op een toekomstige infarct geheel op eigen kracht met een kwart doen dalen en kennen hoegenaamd géén bijwerkingen. Statines zouden wat mij betreft dus *in situ* aan het drinkwater toegevoegd kunnen worden, en een dergelijke stap zou Pfizer ongetwijfeld met instemming begroeten. Hoge bloeddruk of afwijkende bloedstolling: eveneens aan te pakken. Pal overeind blijft echter staan dat ondanks al deze successen, de medische zorg voor 70% van de toekomstige patiënten géén of beperkt soulaas biedt. De huidige medicatie schiet in die gevallen blijkbaar te kort, en ik ben ervan overtuigd dat er grote winst te behalen valt met medicijnen die rechtstreeks ingrijpen op de stabiliteit en het openscheuren van een plaque.

Quo vadis?

Deze lezing is inmiddels een kleine 25 minuten op streek en heeft zich, tot uw onuitsprekelijke teleurstelling, voornamelijk beperkt tot een, op zijn best lucide beschrijving van de *status quo*. Gegeven de etymologische oorsprong van inauguratie: “*Augurium*”, een ten tijde van de Romeinse monarchie veel gefrequenceerde ceremonie, waarbij goddelijke voorbeschikking zich door een bekwaam Augur *ex tripidus* liet aflezen aan het gedrag van gekooide kippen na confrontatie met een onweerstaanbaar zaadje, valt u dit toch tegen. Nee, u had zich vanmiddag ingesteld op panoramische vergezichten en exegeze op basis van duistere voortekenen die zich, voor de goede verstaander, reeds nu openbaren. “Gaat u rustig slapen...”, aldus Colijn. Maar in dit geval bedriegen de tekenen nu eens niet: er naakt iets moois en ik wil u dit inzicht niet onthouden. We hebben inmiddels al gezien dat

- 1 zolang we onze levensstijl niet willen of kunnen aanpassen atherosclerose en daaraan gerelateerde hart- en vaatziekten onze gezondheid zullen blijven bedreigen
- 2 terwijl het ontstaan van de plaque al goeddeels in kaart gebracht moge zijn, onze kennis van de complexe processen die zich afspelen net voorafgaand aan het infarct toch zeer beperkt is
- 3 de medicatie vaak te kort schiet en zich vooral blindstaart op vermindering van risicofactoren, die mogelijk helemaal niet opportuun zijn voor de betreffende patiënt.

Dus, en dit brengt me tot de kern van mijn verhaal, uitbreiding van het curatieve spectrum is gewenst en dan bij voorkeur met therapieën die de weerstand van de kwetsbare plaque tegen ruptuur verhogen of haar vorming afremmen, opdat ook patiënten zonder ogenschijnlijke risicofactoren behandeld kunnen worden. Ook al mocht dit rieken naar een cirkel-

redenering, dit komt deze ordinarius niet ongelegen. Wat denkt een leerstoel “therapeutische genmodulatie” hier concreet aan bij te kunnen dragen?

De vorming van een kwetsbare plaque is een uiterst complex fenomeen en kent vele actoren, die elkaar wederzijds beïnvloeden. In onze queeste naar nieuwe therapieën ter verhoging van de weerbaarheid van de plaque moeten we ons ten eerste realiseren dat biomedici, niet gehinderd door enig referentiekader, langzamerhand dreigen te ontwikkelen tot knaagdierpathologen en cardiologen. Aangezien plaques in de muis toch echt verschillen van die in de mens, zijn muizenstudies wellicht acceptabel voor verificatiedoelinden maar minder geëigend voor het opsporen van nieuwe behandelingswijzen. Ten tweede vergt de complexiteit van het proces een andere, multifactoriële aanpak zodat de spelers in hun context bestudeerd kunnen worden. Noodgedwongen beperkt het cardiovasculaire onderzoek zich helaas tot onderzoek aan één enkel eiwit. Men schakelt het eiwit aan of uit en leidt hieruit een rol af in het ziekteproces of extrapoleert het effect naar de mens.

Deze laatste constatering lijkt nogal gratuit, maar, en dit zal u wellicht verrassen, in het licht van het kenterende wetenschappelijk tij is zij dat niet. Van een afstand mag het universitaire bolwerk u als fossiel en stoffig toeschijnen, het heeft recent een ware metamorfose ondergaan. Tot begin van de jaren negentig was het alom kleinschaligheid en sfeervolle niches. Het onderzoeksveld was daarbij opgesplitst in hapklare brokjes, die door lokale cartografen in kaart gebracht werden. Je las je maandelijke (huis)blaadje, refereerde die ene vriendelijke collega en stuurde je manuscripten in een nog impactfactor vrije wereld per zeepost naar dezelfde krant. En de onderzoekers.....zij ploegden voort, tot zij zich zo diep ingegraven bleken te hebben dat elk overzicht een fysieke onmogelijkheid

werd. Verlichting, een groot goed. Tot begin jaren negentig het discours stevig werd opgeschud onder een nieuw, Aquariaans gesternte. Oorzaak: de opheldering van het humane genoom.¹⁸ Eindelijk zou de genetische basis van complexe aandoeningen zoals hart- en vaatziekten opgehelderd kunnen worden. Nu, zo'n vijf jaar later, is het gereedschap voldoende verfijnd om de genetische streepjescode van atherosclerose te achterhalen. In ieder geval tot mijn grote geruststelling blijkt de code van een ongevaarlijke plaque daarbij aanzienlijk te verschillen van die van een kwetsbare humane tegenhanger.¹⁵ Hoe nu verder? Het zou ongetwijfeld een forse kluif zijn de relevantie van deze verschillen op de klassieke inductieve wijze één voor één te wegen, als dit gezien hun wederzijdse interactie al niet een principiële onmogelijkheid is.

De behoefte prangt dus aan instrumenten aan de hand waarvan patronen, veeleer dan individuele factoren, bestudeerd kunnen worden. Dit is de nieuwe therapeutische uitdaging waarvoor we ons gesteld zien. Het mag u misschien nog als een esoterisch karma in de oren klinken, via genmodulatietechnologie is dit wel degelijk haalbaar.

Opnieuw laten we ons hier graag inspireren door de natuur, waar patroonmodulatie, wellicht uit zuinigheid geboren, een bekend verschijnsel is. Patroonmodulatie wordt daar bijvoorbeeld bewerkstelligd door gespecialiseerde eiwitten, zogenaamde transcriptiefactoren. Deze factoren kunnen door bepaalde stimuli desgewenst aan- of uitgeschakeld worden om vervolgens te binden aan unieke adressen in het genoom en daar de activiteit van aanpalende genen te reguleren. Zij opereren daarbij in groepjes wat een verdere verfijning van het signaal mogelijk maakt. In theorie kunnen (kunstmatige) transcriptiefactoren ontworpen worden waarmee bijna elk afwijkend profiel te normaliseren valt.

Een tweede vorm van patroonregulatie biedt RNA

interferentie, een fenomeen waarbij RNA afgebroken wordt tot kleine partjes die de capaciteit bezitten elk in volgorde overeenstemmend RNA molecuul in de cel af te breken. Het werd door Andrew Fire en Craig Mello in 1998 voor het eerst beschreven in een complex organisme, het spoelwormpje, al heeft u waarschijnlijk toch een andere voorstelling van complex.¹⁹

Nog geen acht jaar later hebben zij voor dit baanbrekende werk reeds de Nobelprijs voor Medicijnen mogen ontvangen. Ook zoogdiercellen bedienen zich regelmatig van RNA interferentie teneinde zich tegen een virusaanval te wapenen. Van recenter datum nog stamt het inzicht dat RNA interferentie een kritische rol speelt in het uitrijpen van een stamcel tot functionerende lever-, bloed-, en hersencellen. Dit gegeven leent zich natuurlijk bij uitstek voor het subtiel corrigeren van het verstoorde genprofiel in de kwetsbare plaque.

Nu we de technologie in huis hebben een compleet expressiepatroon bij te sturen, dient zich gelijk het volgende probleem aan. Hoe bezorgen we deze modulators op het gewenste adres, zeg vaatwand? *Qualitate qua* betreffen zij fragiele nucleïne-zuren of eiwitten met een beperkte levensduur en deze zullen niet snel tot diep in de plaque kunnen doordringen. Ook hier strekt de natuur ons tot voorbeeld: virussen hebben zich tijdens hun evolutionaire traject gespecialiseerd in het omzeilen van het afweersysteem en het infecteren van hun slachtoffer. Deze virussen zijn, na verwijdering van mogelijk ziekteverwekkende componenten, ideale transportwagens voor de modulator. Met het strippen van het virusgenoom wordt dan tevens voldoende opslagruimte gecreëerd voor het voor het therapeutische eiwit of de modulator coderende DNA.

Het virus heeft wel baat bij enige bijscholing. Verkoudheidsvirussen vertonen van huis uit namelijk een voorkeur voor, weinig verrassend, long en ook lever worden niet versmaad. Met de vaatwand voelen ze helaas weinig affiniteit. Ook het

lentevirus, beter bekend onder de naam HIV, prefereert bijna elk ander weefsel zoals witte bloedcellen boven de vaatwand. Zonder aanpassing zal dus slechts een te verwaarlozen fractie van het virus de beoogde plaats van werking bereiken. Op zich niet catastrofaal, ware het niet dat zowel de modulator als het virus elders in het lichaam een ongunstig effect kunnen sorteren. Dit is Jesse Gelsing, een 18 jarige adolescent lijdend aan een ongeneeslijke leverziekte - ornithine carbamoyltransferase deficiency - in 1999 uiteindelijk fataal geworden.²⁰ Natuurlijk kunnen we het virus langs fysieke weg op het gewenste adres afleveren via een katheter of een afgiftemodule. Beide strategieën worden op dit moment met redelijk succes toegepast binnen ons laboratorium. Zeker gezien de razendsnelle ontwikkelingen in de diagnose van een kwetsbare plaque, ligt het in de lijn der verwachtingen dat deze plaatsgerichte toediening van plaque stabilisatoren op termijn ook in klinische zin levensvatbaar zal zijn.

Veel eleganter zou het natuurlijk zijn wanneer het vehikel uit eigen beweging haar weg weet te vinden naar de kwetsbare plaque. Door het bijvoorbeeld van een etiket te voorzien dat de geadresseerde feilloos weet te traceren. Ook binnen ons lab hebben we reeds een aantal adreslabels voor merkstoffen uit de kwetsbare plaque ontworpen met behulp van een geavanceerde techniek, "faag display". In de reageerbuis werkt deze strategie naar volle tevredenheid.²¹ Maar in het levende organisme blijkt efficiënt transport van de gemerkte virussen naar de kwetsbare plaque een veel weerbarstiger opgave, omdat zij voortijdig uitgeschakeld worden. De tijd zal leren of dit probleem principieel onoplosbaar is. Tot slot kunnen we ons ook door het Trojaanse paard laten inspireren en de modulator in ontstekingscellen herbergen. Mochten deze zich naar de plaque begeven, dan deponeren ze daar ook gelijk hun therapeutische surprise. Deze virussen kunnen we nog optuigen met allerlei

paraferalia opdat het therapeutische gen op elk gewenst ogenblik en niet in gezond vaatwandweefsel maar alleen in de plaque aangemaakt zal worden.

De facto mag onze blik op de genomische wereld dan haar beperkingen kennen, ik verwacht dat de bovengeschetste ontwikkelingen ons binnenkort in staat zullen stellen niet alleen veel preciezer in te grijpen in het ziekteproces, maar ook op maat gemaakte therapieën te ontwerpen die beter aansluiten op de noden van de individuele patiënt. Mocht u huiverig zijn voor een virale behandeling, dan begrijp ik dat volkomen. De huidige generatie virussen lijkt inderdaad veeleer geschikt voor haalbaarheidsstudies dan voor brede toepassing in de kliniek. Gunstig stemt misschien dat er momenteel minder riskante kunstmatige virussen ontwikkeld worden die kansrijker lijken voor klinische toepassing. Los daarvan vertrouw ik er op dat zodra de effectiviteit van de aanpak middels zo'n virale haalbaarheidsstudie aangetoond is, dit ongetwijfeld de aanzet zal vormen tot de ontwikkeling van nieuwe medicamenten met een vergelijkbaar maar veiliger werkingsprofiel.

“Waar Maecenas verbijdt, gedijt een Vergilius”

In deze lezing heb ik u iets van de schoonheid van pathologische processen proberen over te dragen, u in enkele miniatuurtjes het historisch kader van cardiovasculair onderzoek geschetst en u enkele vergezichten gepresenteerd om verwachte ontwikkelingen inzichtelijk te maken. Eén zaak heb ik bewust laten liggen tot het slot. En dat betreft de randvoorwaarden die ons ook in de toekomst in staat zullen stellen te opereren aan het front van het cardiovasculaire onderzoek.

Zeker, er wordt een hoop geklaagd binnen het onderzoek. Een teveel aan visie van beleidsmakers, voortschrijdende uitholling van het universitaire bestel, devaluatie van onderzoeksmoraal en bovenal: veel te weinig geld! Vooral dit laatste leidt tot zure

klaagzangen van min of meer gefrustreerde onderzoekers, die hun meesterwerkjes niet op waarde geschat weten en dus volledig onterecht buiten de subsidieboot gevallen zijn. Is de situatie in Nederland dan werkelijk zo beroerd? Wanneer we Nederland vergelijken met de ons omringende landen vrees ik dat wij hier niet zo heel slecht af zijn. Zowel in Duitsland als in België wordt de relatieve rijkdom waarin wij ons hier binnen het cardiovasculaire veld mogen wentelen met enige afgunst bekeken. Zeker nu Nederland na jaren van inkrumping besloten heeft tot een inhaalslag op innovatief vlak. Een groot aantal proefballonnen is inmiddels gelanceerd: topinstituut Pharma, Pieken in de Delta, SMART-Mix, CTMM, BMM. Misschien veeleer translationeel dan innovatief, maar evengoed lovenswaardig. Lovenswaardig, ook omdat kwaliteit nu eenmaal zijn prijs kent, zoals de Shanghai Jiao Tong index van beste en vaak ook meest draagkrachtige universiteiten wereldwijd illustreert. Met Leiden op een niet onverdienstelijke 70ste stek.²² Harde keuzes op basis van kwaliteit worden echter vaak vermeden en subsidies worden conform het poldermodel keurig uitgesmeerd over de goegemeente. Een groot aantal onevenwichtige selecties van gelijke sterkte lijkt daarbij de voorkeur te krijgen boven een brede basis van subtoppers naast één sterke Holland Acht. Binnen de topsport zou een dergelijk beleid onbestaanbaar zijn, vrees ik. Ik zou u daarom graag eens het volgende gedachtenexperiment willen voorhouden. Stel dat deze injecties, voor wat betreft het cardiovasculaire onderzoek, ten goede zouden komen aan een enkel nieuw op te richten topinstituut. Ruim geoutilleerd en bij voorkeur aan de Rijn. Stel dus dat kwaliteiten fysiek en niet zozeer virtueel gebundeld zouden worden en de kleinschaligheid die inherent is aan toponderzoek ingebed zou worden in een raamwerk van voldoende onderzoeksgewicht. En stel dat onze nationale toponderzoekers op het gebied van hart en vaatziekten - en iedereen kent ze - dan

ook nog genegen zouden zijn hun horizon te verruimen en zich aan dit topinstituut te verbinden en daar niet gehinderd door een bindend keuuslijf van meer dan 3 jaar vooraf opgestelde plannen onderzoek te verrichten. Hoe zou het wetenschappelijk landschap er in dat geval uitzien? Als kwaliteit dan al niet ontstaat uit, maar mogelijk gevoed wordt door, subsidie, hoe kunnen we haar, nu geld in ieder geval binnen het cardiovasculaire onderzoek niet limiterend meer blijkt te zijn, in de toekomst dan veilig stellen? En vooral: wat kunnen we hier als onderzoekers zelf in betekenen? De klassieke valkuilen binnen het cardiovasculaire onderzoek zijn voor een ieder zichtbaar. Zelfgenoegzaamheid: we doen het gewoon errugg goed! Gemakshalve spiegelen we ons daarbij liever aan de wegwijnende buur uit eigen dorp dan aan de echte topper elders. Maar hoe vaak publiceren we onze bevindingen in de bladen die er echt toe doen? Voor mezelf sprekend, hoogst zelden (lees: nog nooit)..... Uiteraard is dit geen kwestie van intrinsieke kwaliteit. Misschien van instelling en klimaat? Labs dreigen vaak te verworden tot kantoortuintjes, waarin van negen tot vijf vrolijk bijgeklust wordt, nu.nl of marktplaats.nl de beeldschermpjes etst en de koffie doorpruttelt. Het onderzoek verliest iets van zijn monomane charme en mogelijk ook kwaliteit wanneer we ons hiertoe beperken. Laten we, naar beproefd academisch recept, eens wat verder over die schutting blikken, onze krachten bundelen, en laten we elkaar vooral meer uitdagen! Wanneer wij een prikkelender wetenschappelijk klimaat weten te creëren voor aankomende generaties Post-Docs, AIO's en studenten dan nu het geval is, vormgegeven bijvoorbeeld in een intensieve meester-gezel relatie à la Oxford, dan heb ik alle vertrouwen in de toekomst.

Epiloog

Ik heb een behoorlijke aanslag op uw uithoudingsvermogen willen plegen. Nu, aan het slot van deze exercitie wil ik allereerst het College van Bestuur, het bestuur van de Faculteit Wiskunde en Natuurwetenschappen, de directie van de BFW onderzoeksschool en alle overigen die constructief aan de totstandkoming van mijn benoeming hebben bijgedragen bedanken voor het in mij gestelde vertrouwen. Ik hoop u niet teleur te stellen.

Een aantal personen heeft voor mij persoonlijk een wezenlijke rol gespeeld en dit is natuurlijk een uitgelezen ogenblik om ze met name te noemen:

Wijlen Prof Horn, terugblikkend beschouw ik jou als de Pater Familias van mijn onderzoeksloopbaan. Je positieve blik en rust hebben mij ook in meer turbulente tijden het vertrouwen gegeven in een goede afloop. Helaas hebben we door een tragisch ongeval veel te vroeg afscheid van je moeten nemen. Hooggeleerde Robillard, beste George: als promotor was je gids en deelgenoot van mijn niet onverdeeld gelukkige queeste naar het serotonine opnamesysteem. Van jou heb ik geleerd mijn beperkte vermogens tot kritische reflectie op een iets hoger plan te brengen en mijn barokke stijl van onderzoek en formuleren wat in te dammen. Ik ben je hiervoor zeer dankbaar. Hooggeleerde Van Berkel, beste Theo, je hebt een bepalende rol gespeeld in mijn wetenschappelijke leven. Zeventien jaar werken we al samen en ik moet zeggen, van mijn kant met heel veel plezier. Van je vele goede eigenschappen zou ik hier graag een enkele willen belichten. Jij bezit de zeldzame gave het beste in je mensen op te roepen, ze vertrouwen te schenken en de ruimte te bieden voor eigen initiatief. In de toekomst wil ik ook proberen iets van de ontspannen speelsheid waarmee je je voortbeweegt binnen het weerbarstige wetenschappelijke landschap over te nemen.

Veel dank ben ik ook verschuldigd aan de Nederlandse Hartstichting, die mij middels het moleculaire cardiologie programma en, in het vervolg daarop, het Established Investigatorschap, een unieke kans heeft geboden mijn carrière gestalte te geven. In het verlengde daarvan wil ik mijn gewaardeerde onderzoekspartners binnen dit programma, Wouter Jukema, Paul Quax en Ko Willems van Dijk, danken. Niet alleen hebben we de kloof tussen kliniek en lab goeddeels weten te slechten, ik denk ook dat we intussen iets moois op de kaart hebben gezet.

Verder wil ik Gijs van de Marel, Hermen Overkleef, Bob van de Water, Martine Smit, Carlie de Vries, Leon de Windt, Gerard Pasterkamp, Mat Daemen, Sylvia Heeneman, Marc Hoylaerts, Alma Zerneck en Christian Weber danken voor de vruchtbare en heel stimulerende samenwerking.

Natuurlijk ook de afdeling Biofarmacie onder andere voor de prettige en stimulerende sfeer. Daarbij wil ik vooral ook even stilstaan bij de belangrijke bijdrage van de AIO's, Ex-AIO's, Post-Docs, analisten uit het ruptuurteam. Zonder jullie had ik hier natuurlijk *nooit* gestaan. Een gelukkig mens met zo'n team! Ik hoop dat we elkaar ook in de toekomst kunnen blijven inspireren en uitdagen.

Dat ik hier niet gestaan zou hebben zonder hun bijdrage geldt natuurlijk in overtreffende zin voor mijn ouders. Papa, mama: van wieg tot kathedr, jullie stonden er....altijd. Ik had me geen betere basis kunnen wensen.

Florence: ummer d'r letzte en ook nu weer. Nog eens 25 jaar lijkt me zeker geen beproeving.

Ik heb gezegd.

Noten

- 1 *l'Homme Machine* (1750) van de Franse verlichtingsdenker Julien Offray de la Mettrie (1709-1751). La Mettrie exploreerde de mogelijkheden van de materie en trok een parallel tussen machine/mens en het uurwerk, het toentertijd meest verfijnde en in zekere mate autonome mechanisme.
- 2 Thomas Newcomen ontwierp in 1712 een atmosferische een cilindrische vuurpomp voor het oppompen van water ten behoeve van de mijnbouw.
- 3 D.E. Wildman, M. Uddin, G. Liu, L.I. Grossman & M. Goodman (2003) Implications of natural selection in shaping 99.4% nonsynonymous DNA identity between humans and chimpanzees: Enlarging genus *Homo*, *Proceedings of the National Academy of Sciences* 100: 7181.
- 4 W. Shu, J.Y. Cho, Y. Jiang, M. Zhang, D. Weisz, G.A. Elder, J. Schmeidler, R. De Gasperi, M.A. Gama Sosa, D. Ravidou, A.C. Santucci, D. Perl, E. Morrisey, and J.D. Buxbaum (2005) Altered ultrasonic vocalization in mice with a disruption in the *Foxp2* gene *Proceedings of the National Academy of Sciences* 102:9643.
- 5 *Hart- en vaatziekten in Nederland 2006, cijfers over ziekte en sterfte*. Uitgave van de Nederlandse Hartstichting. Hoofdstuk 1. Hart- en vaatziekten in Nederland. Meest recente gegevens over het jaar 2004.
- 6 CBS Webmagazine Maandag 26 september 2005 "Sterfte aan hart- en vaatziekten sinds 1970 gehalveerd" (<http://www.cbs.nl/nl-NL/menu/themas/mens-maatschappij/bevolking/publicaties/artikelen/archief/2005/2005-1785-wm.htm>)
- 7 A Scarpa (1813) *Réflexions et observations anatomico-chirurgicales sur l'anévrisme*. Vertaling Jacques Mathieu Delpech (1777-1832). Paris; J.F. Lobstein (1835) *Lehrbuch der Pathologischen Anatomie*, Band II Brodhagsche Buchhandlung, Stuttgart, 472.
- 8 C Rokitsansky (1842-1846) *Handbuch der pathologischen Anatomie*. 3 volumes. Wien, Braumüller u. Seidel.
- 9 C Rokitsansky (1855) *Handbuch der Pathologischen Anatomie*, Band II, 3. Auflage Braunmüller & Seidel, Wien, 299.
- 10 R. Virchow (1862) *Phlogose und Thrombose im Gefäßsystem*. *Gesammelte Abhandlungen zur wissenschaftlichen Medizin*,

2. Aufl., Grottesche Buchhandlung, Hamm, 513.
- 11 R. Ross and I Glomset (1976) The pathogenesis of atherosclerosis (part I). *N Engl J Med* 295: 369.
 - 12 K Ley. (2002) Integration of inflammatory signals by rolling neutrophils. *Immunol Rev.* 186:8; B.C. Lutters, M.A. Leeuwenburgh, C.C.M. Appeldoorn, T.J.M. Molenaar, Th.J.C. Van Berkel, E.A.L. Biessen (2004) Blocking endothelial adhesion molecules: a potential therapeutic strategy to combat atherogenesis. *Curr Opin Lipidol.* 15:545.
 - 13 A.C. Newby, A.B. Zaltsman. (1999) Fibrous cap formation or destruction--the critical importance of vascular smooth muscle cell proliferation, migration and matrix formation. *Cardiovasc Res.* 41:345.
 - 14 Thomas Kuhn *The Structure of Scientific Revolutions* (1962); hierin propageert hij de hypothese dat wetenschap zich spronggewijs ontwikkelt en niet geleidelijk evolueert.
 - 15 B.C.G. Faber, K.B.J.M. Cleutjens, R. L.J. Niessen, P. L.J.W. Aarts, W. Boon, A. S. Greenberg, P. J.E.H.M. Kitslaar, J. H.M. Tordoir and M.J.A.P. Daemen (2001) Identification of Genes Potentially Involved in Rupture of Human Atherosclerotic Plaques. *Circulation Research* 89:547; M. Papaspyridonos; A. Smith; K. G. Burnand; P. Taylor; S. Padayachee; K. E. Suckling; Ch. H. James; D. R. Greaves; L. Patel (2006) Novel Candidate Genes in Unstable Areas of Human Atherosclerotic Plaques *Arteriosclerosis Thrombosis Vascular Biology* 26:1837.
 - 16 S.H. Zhang, R.L. Reddick, J.A. Piedrahita, N. Maeda (1992) Spontaneous hypercholesterolemia and arterial lesions in mice lacking apolipoprotein E. *Science.* 258:468; A.S. Plump, J.D. Smith, T. Hayek, K. Aalto-Setälä, A. Walsh, J.G. Verstuyft, E.M. Rubin, J.L. Breslow (1992) Severe hypercholesterolemia and atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice created by homologous recombination in ES cells. *Cell* 1992; 71:343; S. Ishibashi S, M.S. Brown, J.L. Goldstein, R.D. Gerard, R.E. Hammer, J. Herz. (1993) Hypercholesterolemia in low density lipoprotein receptor knockout mice and its reversal by adenovirus-mediated gene delivery. *J Clin Invest.* 92:883.
 - 17 J.H. Von der Thuesen, Th.J.C. Van Berkel, E.A.L. Biessen (2001) Induction of rapid atherogenesis by perivascular carotid collar placement in apolipoprotein E-deficient and low-density lipoprotein receptor-deficient mice. *Circulation* 103: 1164.
 - 18 J.C. Venter et al (2001) The sequence of the human genome. *Science* 16: 1304.
 - 19 A. Fire, S.Q. Xu, M.K. Montgomery, S.A. Kostas, S.E. Driver, C.C. Mello (1998) Potent and specific genetic interference by double-stranded RNA in *Caenorhabditis elegans*. *Nature* 391:806.
 - 20 Voor details zie: Gene Letter May 2000 (<http://www.genesage.com/professionals/geneletter/05-01-00/features/gelsinger1.html>)
 - 21 T.J.M. Molenaar, C.C.M. Appeldoorn, S.A. de Haas, I.M. Michon, A. Bonnefoy, M.F. Hoylaerts, H. Pannekoek, Th.J.C. van Berkel, J. Kuiper, E.A.L. Biessen (2002) Specific inhibition of P-selectin-mediated cell adhesion by phage display-derived peptide antagonists. *Blood* 100:3570.
 - 22 De zogenaamde Shanghai Jiao Tong index van beste universiteiten wereldwijd (<http://ed.sjtu.edu.cn/ranking.htm>). De relatieve zichtbaarheid van de Universiteit Leiden wordt weergegeven in de “Webometrics ranking of World universities”, waar Leiden op een 198ste plaats figureert.

In deze reeks verschijnen teksten van oraties en afscheidscolleges.

Meer informatie over Leidse hoogleraren:
Leidse wetenschappers. Leidenuniv.nl

PROF.DR.IR. E.A.L. BIESSEN



- 1989 PhD in Biophysical Chemistry under Prof Dr G.T. Robillard and Prof Dr A. Horn at Groningen University
- 1989-1997 Post-Doctoral fellow at the Division of Biopharmaceutics under Prof Dr Th.J.C. Van Berkel
- 1990-1991 Postdoctoral fellow employed at the lab of Prof Dr J.H. Van Boom (Department of Bio-organic Chemistry, Leiden)
- 1997-2001 Career development awarded in the framework of the Molecular Cardiology program of the Netherlands Heart Foundation
- 2001-2006 Established Investigator of the Molecular Cardiology program of Netherlands Heart Foundation

- 2002 Assistant professor at the Division of Biopharmaceutics of Leiden University
- 2001-2005 Innovational research incentive premium of N.W.O
- 2004-2008 Established Investigator of the Netherlands Heart Foundation on a personal title (Taskforce Cardiovascular Genomics)
- 2004 Associate professor at the Division of Biopharmaceutics of Leiden University
- 2005 Full professor in Therapeutic Gene modulation at the Faculty of Mathematics and Natural Sciences of Leiden University

Dr Biessen's present research activities centre on therapeutic modulation of gene expression in the vascular wall. Special emphasis is put on genes that contribute to plaque rupture and on therapies to prevent this process. This encompasses the development of drug and gene transfer protocols to target the (diseased) vessel wall and of representative animal models, such as a vulnerable plaque model. This armament is currently applied to identify new critical targets and pathways in plaque rupture, and in particular those relevant to cell dynamics, and to validate those for their therapeutic potential.



Universiteit Leiden