



Universiteit
Leiden

The Netherlands

Over nieuwe biologie en fantasie

Pijnappels, D.A.

Citation

Pijnappels, D. A. (2023). *Over nieuwe biologie en fantasie*. Leiden. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/3640632>

Version: Publisher's Version

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

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/3640632>

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

Prof.dr. Daniël A. Pijnappels

Over nieuwe biologie en fantasie



Universiteit
Leiden

Bij ons leer je de wereld kennen

Over nieuwe biologie en fantasie

Rede uitgesproken door

Prof.dr. Daniël A. Pijnappels

bij de aanvaarding van het ambt van hoogleraar

Cellulaire elektrofysiologie

aan de Universiteit Leiden

op vrijdag 15 september 2023



Universiteit
Leiden

Ik zie ik zie wat jij niet ziet en de kleur is...

mevrouw de rector magnificus, geacht faculteitsbestuur, zeer gewaardeerde toehoorders, met deze bekende zin komt de onderzoeker in ons tot leven, van kind tot volwassene. In dit spel kijken wij om ons heen, zoekend naar objecten in die kleur om die vervolgens te benoemen in de hoop dat een antwoord juist is. Zo niet, dan wordt het onderzoek vervolgd, totdat de rollen worden omgedraaid. Maar wat zegt u als u de kleur niet kunt benoemen. Wat als u überhaupt nog niet goed onder woorden kunt brengen wat u ziet, omdat u het op dat moment vóór u ziet, u stelt het zich voor, het leeft alleen in úw fantasie. Niet door waarnemingsvermogen, maar door het voorstellingsvermogen. De mensen om u heen kunnen onderzoeken wat ze willen, maar vinden zullen ze het niet. Ze zullen moeten uitvinden wat u voor zich ziet, zich een beeld moeten vormen van uw gedachten.

Door middel van onze fantasie, oftewel verbeeldingskracht of voorstellingsvermogen, worden nieuwe ideeën geboren om soms jaren, decennia of zelfs eeuwen later, als feit te worden gepresenteerd. Zo ook bijna 100 jaar geleden toen iemand wat hij voor zich zag, wat alleen in zijn fantasie leefde, als volgt onder woorden bracht, in het Engels wel te verstaan. “When wireless is perfectly applied, the whole earth will be converted into a huge brain, which in fact it is, all things being particles of a real and rhythmic whole. We shall be able to communicate with one another instantly, irrespective of distance. Not only this, but through television and telephony we shall see and hear one another as perfectly as though we were face to face, despite intervening distances of thousands of miles; and the instruments through which we shall be able to do this will be amazingly simple. A man will be able to carry one in his vest pocket.” De goede verstaander begrijpt wat hier wordt beschreven, het object dat wellicht meer impact op uw leven heeft dan u lief is. Hét object dat inderdaad de wereld tot één groot brein heeft gemaakt. En hét object dat inderdaad momenteel in uw zak zit, in vliegtuigstand hoop ik, oftewel de smartphone. De

persoon die deze profetische woorden zo'n eeuw geleden uitsprak was niemand minder dan Nikola Tesla.¹ Geboren in het huidige Kroatië om vervolgens te vertrekken naar Amerika om daar uit te groeien tot één van de meest invloedrijke uitvinders van de moderne geschiedenis. De uitvinder van bijvoorbeeld de wisselstroomgenerator, de radio en de afstandsbediening, maar ook de bedenker van een aardbevingsmachine, antizwaartekracht en wereldwijde draadloze transmissie van energie. Ik zeg nadrukkelijk bedenker en niet uitvinder, omdat deze ideeën niet de transitie van voorstelling naar waarneming hebben ondergaan. Althans, nog niet. In al deze uitvindingen en ideeën van Tesla speelde elektriciteit een centrale rol. Hij kon zijn ideeënwereld inrichten, omdat hij ook zélf elektriciteit produceerde. Om precies te zijn: bioelektriciteit. Geproduceerd door zijn eigen wisselstroomgenerator, oftewel zijn brein, zijn hersenen. Naast zijn brein produceerde ook een ander orgaan zo'n elektrisch stroompje, waardoor hij zijn plannen vol passie kon omzetten in daden door middel van bloed, zweet en tranen. Waardoor inderdaad een transitie van voorstelling naar waarneming kon plaatsvinden en daarmee de openbaring voor de wereld. Een prachtig complex orgaan, vol met geheimen, en net zo intrigerend als het brein: het hart.

Interdisciplinariteit

De bron van dit alles is wat mij betreft het samenspel tussen verschillende disciplines vertegenwoordigd in het hart, namelijk die van natuurkunde, biologie, engineering (in slecht Nederlands) en geneeskunde. Chemie vergeet ik niet, maar speelt in mijn rede een meer bescheiden rol. Natuurkunde daarentegen speelt een prominente rol, omdat het hart inderdaad een orgaan is dat elektriciteit produceert. Korthedshalve, deze stroom wordt opgewekt door het open en dichtgaan van bepaalde eiwitten in het membraan (het buitenste laagje) van de hartspiercel, zogenaamde ionenkanalen en ionenpompen. Door middel van deze eiwitten kunnen geladen deeltjes, genaamd ionen, door het membraan stromen, waardoor een elektrisch signaal ontstaat, oftewel een actie potentiaal. Dit vermogen van het hart, maar dus ook van het brein, om zelf

stroom te produceren noemen wij exciteerbaarheid. Andere eiwitten in de hartspiercellen, genaamd connexines, zorgen ervoor dat deze cellen elektrisch met elkaar gekoppeld zijn. Hierdoor kunnen deze elektrische signalen zich verenigen in een elektrische golf die door spanningsverschillen op het cellulaire niveau zich als een gecoördineerde kettingreactie over het hele orgaan kan verspreiden.² Deze golf volgt de weg van de minste weerstand, een weg die Tesla zelf alles behalve heeft leren bewandelen in zijn leven.

De leer van het leven, oftewel Biologie, betreft onder andere de werking van levende cellen. Ons hart is opgebouwd uit vele verschillende celtypen, ieder met een eigen opbouw en functie die in grote mate wordt bepaald door het genetisch materiaal, het DNA, dat zich in de kern van de cel bevindt. Al deze cellen tezamen vormen het kloppende hart, zodat bloed door ons lichaam wordt gepompt. Hier ontmoeten natuurkunde en biologie elkaar, omdat het samentrekken van het hart het resultaat is van de elektrische golf die ik zojuist beschreven heb. Deze samentrekking vindt plaats doordat bepaalde ionen binden aan bepaalde eiwitten, waardoor de cel kan samentrekken. De gecoördineerde voortgeleiding van de elektrisch golf door het hart zorgt dus voor een gecoördineerde samentrekking van het hart. De pompkracht die door het hart wordt gegenereerd wordt echter ook bepaald door de opbouw van het hart.³

Op ingenieuze wijze vormen de hartspiercellen namelijk spierbundels, waarin deze cellen strak in dezelfde richting zijn georiënteerd, omgeven door de andere celtypen en voorzien van een ragfijn bloedvatnetwerk voor de doorbloeding. Op een hoger niveau zijn deze spierbundels om elkaar heen gewikkeld, waardoor het hart niet als een simpele fietspomp functioneert, maar als een hydraulische pomp die om zijn as kan draaien, zodat er een maximale hoeveelheid pompkracht kan worden genereerd ten opzichte van massa. Hiermee kan het hart als een bouwkundig wonder worden gezien en hebben de disciplines Natuurkunde, Biologie en Engineering zich verenigd. Hiermee is het hart dan ook bij uitstek een interdisciplinair

orgaan, omdat het functioneren van het hart ontstaat vanuit ware integratie van de verschillende disciplines.

Echter, alles dat leeft, begeeft het vroeg of laat, zo ook het hart. En dat is waar de laatste discipline van vandaag zijn intrede doet: de geneeskunde, die een oplossing zou moeten bieden voor problemen met het hart. Aangezien het hart een interdisciplinair orgaan is, zijn hartproblemen ook vaak interdisciplinair van aard en vragen daarmee ook om een interdisciplinaire aanpak voor een oplossing.

Met het hart zelf als inspiratiebron, is het mijn overtuiging dat voor een succesvolle interdisciplinaire aanpak van een probleem, de verschillende disciplines daadwerkelijk binnen één omgeving langdurig geïntegreerd dienen te worden. De juiste personen, de juiste benodigdheden en infrastructuur, en de juiste organisatie onder één dak, op één vloer, met één gezamenlijk doel. Kortom, om het functioneren en dysfunctioneren van het hart in essentie te begrijpen, te doorgronden, dienen de verschillende disciplines op dezelfde wijze te worden verenigd als in het hart zelf. Ik ben daarom trots, en ben blij met de steun - ook zeker van onze decaan hooggeleerde Hogendoorn - dat wij in het laboratorium van de afdeling Hartziekten in het LUMC een begin hebben kunnen maken met deze transitie naar een volledig geïntegreerde interdisciplinaire werk- en leeromgeving gestoeld op natuurkunde, biologie, engineering en geneeskunde. Daarin staan wij niet alleen, want zo'n interdisciplinaire aanpak speelt een steeds grotere rol in onderzoek en onderwijs, ook binnen de Universiteit Leiden. Zoals onze rector het al verwoordde in een collegecolumn "dat is niet raar, want veel van onze huidige maatschappelijke vraagstukken zijn complex en interdisciplinair van aard", einde citaat. Zo zijn er zogeheten KIEM initiatieven gestart met als doel om interfacultaire samenwerking binnen onze universiteit te bevorderen, waar ook ons laboratorium bij betrokken is. Tevens zijn er verschillende interdisciplinaire onderzoeksprogramma's opgezet op basis van een gezamenlijk plan van de decanen van de 7 faculteiten van de universiteit Leiden. Een zo'n programma gaat over regeneratieve

geneeskunde, waar ik zo op terug kom. In ons laboratorium hebben wij dus de verschillende disciplines van het hart geïntegreerd. De omgeving wordt daarmee als het hart, waarin met verenigde kracht, de kennis, kunde en inspiratie door de gangen wordt rondgepompt om tevens frustratie en onverschilligheid af te voeren. Tja, en dit alles met het uiteindelijke doel om het zieke hart beter te maken, zoals de geneeskunde in klassieke zin beoogt. Het woord zegt het al. Echter, ondanks de bijzonder grote, door onderzoek gerealiseerde, verbetering van de diagnose, behandeling en prognose van hartziekten, is voor een aantal belangrijke aandoeningen van het hart geen genezing mogelijk. Dit geldt in het bijzonder voor hartschade als gevolg van een myocardinfarct of hartaanval. Waar andere organen zichzelf kunnen repareren, neem de lever, is het volwassen hart hiertoe maar zeer beperkt in staat, met als gevolg dat schade permanent is. Het vermogen van een orgaan om zichzelf te repareren noemen wij regeneratie. Dit natuurlijk vermogen van het hart is dus zeer beperkt en daarom wordt er wereldwijd veel onderzoek gedaan naar mogelijkheden om dit vermogen te laten toenemen of anderzijds regeneratie te realiseren.⁴ Ook collega hooggeleerde Atsma van de afdeling Hartziekten heeft hier veel onderzoek naar gedaan, inclusief patiëntgebonden onderzoek. U zult begrijpen dat dit niet makkelijk zal zijn aangezien in volledige samenhang zowel de elektrische activiteit, als de mechanische contractie én de weefselopbouw hersteld dienen te worden. Een ware interdisciplinaire uitdaging.

Nu door naar een andere aandoening die lastig te genezen valt: hartritmestoornissen. Verstoringen in zowel het opwekken van de elektrische stroompjes in het hart als de voortgeleiding daarvan kunnen leiden tot een verstoord ritme van het hart. Hierdoor komt de pompfunctie in gevaar en daarmee ook de circulatie van bloed. Dit kan tot levensbedreigende situaties leiden of de kans op bijvoorbeeld een beroerte sterk verhogen en vraagt daarom in veel gevallen om een snelle en effectieve behandeling.² Als de patiënt geluk heeft zorgt de kennis, kunde en inzet van het team van hooggeleerde Zeppenfeld dat de patiënt na een ablatieprocedure zonder ritmestoornissen ver-

der kan fantaseren over de toekomst. Zo niet, dan is de meest effectieve manier om het ritme direct te herstellen het toedienen van een elektrische schok. Niet alleen deze behandelingen, maar de gehele moderne geneeskunde, zijn voortgekomen uit biomedisch onderzoek dat zich richtte op het principe dat met een goed begrip van wat er mis is, een ziekte behandeld kan worden. Hierbij is het algemene doel dus om de natuur, de biologie, te begrijpen door onderzoek. Deze typische onderzoekersbenadering is erg succesvol gebleken gezien de verbeteringen in de gezondheidszorg, inclusief de cardiologie. Neem bijvoorbeeld de ontwikkeling van medicijnen die aderverkalking tegengaan, waarmee de kans op een hartaanval afneemt, omdat wij een goed begrip hebben van hoe aderverkalking ontstaan. Een onderwerp dat de expertise van collega hooggeleerde Jukema betreft. Al deze vorderingen op het gebied van biomedisch onderzoek en geneeskunde, inclusief het bijbehorende onderwijssysteem, hebben bijgedragen aan een sterke toename in de levensverwachting over de afgelopen 200 jaar. We leven langer. In 1856, het geboortjaar van Tesla, werd een mens gemiddeld 40 jaar oud. Iemand die in 2023 in Nederland wordt geboren kan rekenen op gemiddeld zo'n 90 levensjaren. Echter, de gezonde levensduur, dus zonder ernstige ziekte, is niet evenredig toegenomen.⁵ Met andere woorden, we leven langer, maar zijn ook langer ziek. De snelheid waarmee de geneeskunde zich heeft verbeterd lijkt niet gelijk te zijn aan de snelheid waarmee de menselijke biologie zich heeft kunnen aanpassen aan deze nieuwe omstandigheden. Het hart van 200 jaar geleden is in zeer grote mate het hart van Tesla én het hart van nu. Dat roept de vraag op hoe wij steeds ouder zouden kunnen worden, in goede gezondheid? Een antwoord kan zijn dat dit niet mogelijk is, omdat er nu eenmaal grenzen zijn aan de huidige natuur, en dat dit ook zo zou moeten blijven. De mens is echter van nature geneigd om grenzen te verleggen door onderzoek, zo ook op het gebied van de geneeskunde. Maar wanneer bereiken wij de grens van het mogelijke door de natuur die er is, inclusief onszelf, te begrijpen? De mens is tevens een uitvinder met een grenzeloze fantasie, waarvan Tesla een prachtig voorbeeld is.

Daar waar de grens is bereikt voor de onderzoeker, begint het terrein van de uitvinder. Niet de wereld, de natuur om je heen alleen willen begrijpen, maar deze ook willen maken. Niet wat je ziet, maar wat je voor je ziet. Niet de biologie die er al is begrijpen, maar nieuwe biologie creëren, zodat we wellicht langer gezond kunnen leven. Dit betreft het domein van de Synthetische biologie: het aanpassen van cellen zodat deze specifieke nieuwe taken gaan verrichten.⁶

Creativiteit

Zoals eerder aangegeven zijn hartschade en ritmestoornissen ernstige aandoeningen en blijft de behandeling daarvan, ondanks al het onderzoek, moeilijk, waardoor mensen inderdaad langer ziek zijn. In het laboratorium onderzoeken wij daarom hartschade en ritmestoornissen met als doel om via synthetische biologie nieuwe therapieën te ontwikkelen. Niet zo zeer een ontdekking, maar een uitvinding als basis voor de ontwikkeling hiervan met een voorstelling als het startpunt. Zo stellen wij ons voor dat op een dag het hart zelf schade kan herkennen om het weefsel zelf te herstellen of zelfs kan voorkomen dat er schade ontstaat. En zo stellen wij ons ook voor dat in de toekomst het hart zelf een ritmestoornis kan herkennen om het ritme ook zelf te herstellen of zelfs kan voorkomen dat een ritmestoornis ontstaat. Het hart als defibrillator, oftewel biologische defibrillatie. Dit alles komt er simpel gezegd op neer dat, anders dan nu, het hart wél in staat zou zijn om zichzelf te herstellen qua wefelschade en ritmestoornissen. En hoe het hart dit uiteindelijk zelfs kan voorkomen. We hebben het dan dus niet zo zeer over regeneratieve geneeskunde, maar meer over generatieve geneeskunde: het hart laten uitgroeien tot een orgaan met nieuwe gewenste eigenschappen, zodat het langer gezond blijft. Een concept dat niet alleen van toepassing is op het hart, maar op het organisme in zijn geheel. De transitie van voorstelling naar waarneming trachten wij te realiseren door kleine veranderingen aan te brengen in het DNA van de cel, zodat de eigenschappen van de cel veranderen of de cel zelfs nieuwe eigenschappen krijgt. Hierbij is de kennis en kunde van mijn zeergeleerde collega de Vries van groot belang. Als

het gaat om zelfherstel van schade zijn wij bijvoorbeeld reeds in staat geweest om in het laboratorium volledige controle te krijgen over de deling van gekweekte menselijke hartspiercellen. Als gevolg hiervan hebben wij 1 enkele hartspiercel laten delen tot het aantal hartspiercellen dat aanwezig is in 100.000 volwassen harten, een onvoorstelbaar groot aantal.⁷ Naast een basis voor de ontwikkeling van een nieuwe therapie, biedt deze vorm van nieuwe biologie ook nieuwe onderzoeksmogelijkheden om een beter begrip te krijgen van hartspievorming maar ook van hartritmestoornissen, door bijvoorbeeld wefelseldellen te maken op ware grootte van het menselijke hart. Het gebruik van deze cellen draagt tevens bij aan de vermindering van het gebruik van proefdieren. Dat laatste is een onderwerp dat meer aandacht behoeft en hopelijk ook zal krijgen.

Dan het hart als defibrillator. Zoals eerder aangegeven is het toedienen van een elektrische schok momenteel de meest effectieve en efficiënte manier om direct het ritme van het hart te herstellen nadat dit verstoord is geraakt. Als een patiënt een verhoogde kans heeft op het ontwikkelen van levensgevaarlijke ritmestoornissen dan wordt vaak een apparaatje geïmplan-teerd, een ICD bestaande uit metaal, draden en software, zodat deze elektrische schok overal en altijd kan worden toegediend indien nodig. Deze schok kan voor de patiënt echter zeer traumatiserend zijn en de kans op bijvoorbeeld depressie laten toenemen, vooral als deze onterecht is. Ook is aangetoond dat het veelvuldig toedienen van deze schokken tot wefelschade kan leiden. Wij willen dus onderzoeken én uitvinden hoe het metaal, de draden en de software vervangen kunnen worden door het hart zelf om een schokvrije vorm van defibrillatie te realiseren, biologische defibrillatie. Deze voorstelling is gebaseerd op het feit dat het hart zelf elektriciteit produceert, bioelektriciteit, door het open en dichtgaan van ionkanalen zoals eerder besproken. Dit open en dichtgaan wordt in grote mate bepaald door cellulaire spanningsverschillen die optreden tijdens de vorming van een actie potentiaal waarvan de frequentie wordt bepaald door de zogeheten sinusknop in het hart. Stelt u zich nu eens voor dat er ionkanalen zijn die tijdens

het normale ritme gesloten blijven, maar enkel en alleen open gaan als het ritme verstoord raakt, dus door de ritmestoornis zelf geactiveerd worden, om zo de bioelektriciteit te produceren die nodig is om de ritmestoornis van binnenuit te stoppen en daarmee het normale ritme te herstellen. U zult hier niets van merken, net zo min dat u op dit moment iets voelt van de elektrische stroompjes in uw hart. Deze nieuwe vorm van biologie, namelijk ritmestoornis-geactiveerde ionkanalen, zijn wij in het laboratorium aan het creëren. Een ware interdisciplinaire uitdaging, waarbij natuurkunde, biologie, engineering en geneeskunde de handen in een slaan. Om een beter begrip te krijgen van hoe deze ionkanalen zouden moeten functioneren om biologische defibrillatie te realiseren, is het van belang om volledige controle te krijgen over de productie van bioelectriciteit in het hart. Dit stelt ons namelijk in staat om te bepalen en te begrijpen hoeveel stroom het hart dan zou moeten produceren en wanneer precies en waar en voor hoelang. Dit hebben wij gerealiseerd door gebruik te maken van lichtgevoelige ionkanalen. De gasten in de zaal die de jaren 80 bewust hebben meegemaakt, denken wellicht aan ET, het ruimtewezen met oplichtend hart dat graag naar huis wilde bellen. De lichtgevoelige ionkanalen die wij gebruiken komen echter uit de bijna buitenaardse wereld van de micro-organismen, algen in dit geval. Door het gen van deze ionkanalen in hartspiercellen aan te brengen, en dus het DNA wat aan te passen, ontstaat een nieuwe vorm van biologie, namelijk lichtgevoelige hartspiercellen waarin de productie van bioelektriciteit met ongekende precisie kan worden gecontroleerd door belichting. Deze methode betreft optogenetica en heeft ons in staat gesteld om te onderzoeken hoe door belichting van het hart een ritmestoornis kan worden gestopt. Het moment dat wij in het laboratorium inderdaad met een lichtflits een ritmestoornis stopten was een moment om niet snel te vergeten. Eerst in een kweekschaalte en toen in het rattenhart. En dat eerste is dit jaar exact 10 jaar geleden.⁸ Terwijl het optogenetisch onderzoek naar schokvrije defibrillatie oorspronkelijk van start ging om een beter begrip te krijgen van volledig biologische defibrillatie, is dit ondertussen uitgegroeid tot een eigen volwaardige

onderzoekslijn. Het onderzoek sprak tevens tot de verbeelding bij zowel wetenschappelijk als algemeen publiek. Het werd opgepikt door algemene nieuwsmedia en belandde zelfs in het nationale examen biologie voor middelbare scholieren. Het was ook de start van een buitengewoon belangrijke samenwerking met de Technische Universiteit Delft, in het bijzonder met hooggeleerde Zhang en zeergeleerde Poelma. Deze samenwerking was essentieel, omdat voor de belichting van het hart op den duur speciale LED lampjes nodig waren die de engineers uit Delft met veel passie, kennis en kunde konden fabriceren.⁹ De onderzoeker en uitvinder werden hiermee nog meer verenigd. Waar in het verleden deze LED lampjes nog stroom nodig hadden van buiten, zijn wij momenteel bezig om een volledig implanteerbaar en batterijvrij systeem te maken dat het mogelijk zou moeten maken om een ritmestoornis overal en altijd direct te stoppen, maar op geheel schokvrije en daarmee pijnvrije wijze. Dat zou niet alleen grote voordelen kunnen hebben qua handeling van ritmestoornissen in het onderste gedeelte van het hart, de kamers, maar ook zeker in het bovenste gedeelte van het hart, de boezems.

Boezemfibrilleren is namelijk de meest voorkomende hart-ritmestoornis, het draagt bij aan een verhoogde kans op een beroerte en hartfalen, en is tevens progressief van aard. Het wordt dus erger naar mate het aanhoudt. De behandeling bestaat uit medicatie en ablatie. In dit laatste geval wordt een stukje van het hart dat betrokken is bij de ritmestoornis beschadigd om de stoornis te stoppen. Echter als medicatie en ablatie niet effectief zijn, of de patiënt veel last heeft, dan is ook hier het toedienen van een elektrische schok dé manier om het ritme direct te herstellen.² Echter niet nadat u onder narcose bent gebracht vanwege de pijn die de schok anders zou veroorzaken. De narcose helpt helaas niet tegen de brandwonden die u op kunt lopen door de schok. Zoals eerder aangegeven is boezemfibrilleren progressief van aard en verhoogt het de kans op een beroerte en hartfalen. Alle reden dus om deze stoornis zo snel mogelijk overal en altijd direct te stoppen. Dit is momenteel helaas niet mogelijk, want het gebruik van de

pijnlijke elektrische schok maakt dat deze behandeling alleen in het ziekenhuis kan plaatsvinden. Onze optoelektronische defibrillator, zoals wij het implanteerbare systeem noemen, zou dus uitkomst kunnen bieden en daarmee mogelijk niet alleen de kwaliteit van leven van de patiënten kunnen verbeteren, omdat deze niet meer gebonden zijn aan het ziekenhuis en narcose, maar ook de prognose omdat de patiënt minimaal wordt blootgesteld aan boezemfibrilleren. Hiertoe is nog veel onderzoek nodig, bijvoorbeeld op het gebied van veiligheid, effectiviteit en duurzaamheid. Bemoedigend zijn echter recente publicaties in vooraanstaande medische vakbladen over het voordeel van vroeger toediening van een elektrische schok bij patiënten die voor het eerst boezemfibrilleren hebben ontwikkeld ten opzichte van reguliere behandeling.¹⁰ Met verenigde kracht zullen wij ons de aankomende jaren blijven inzetten voor onderzoek naar de optoelektronische defibrillator. Zo ook voor het onderzoek naar volledig biologische defibrillatie via hartritmestoornis-geactiveerde ionkanalen, dat dus niet alleen schokvrij is, maar ook nog eens volledig zonder metaal, draden, LED lampjes en software. Op dit gebied hebben wij reeds samen met de hooggeleerde Panfilov een veelvoudig wiskundig bewijs geleverd en het is nu zaak om dit om te zetten in daadwerkelijk nieuwe biologie.¹¹

Nieuwe biologie, waar liggen de grenzen en hoe worden die bepaald? En over welke grenzen hebben wij het dan precies? Dat zijn vragen die de maatschappij, dus u en ik aangaan. Het zijn ethische en morele vraagstukken, maar ook financiële en filosofische, waarbij de patiënt, dus u en ik, een stem dient te hebben. Om dit iets concreter te maken: stelt u zich het volgende eens voor. Een hart dat weet, dat zich als ware bewust is, wat het moet doen om in onvoorspelbare situaties optimaal te blijven functioneren en zich ook zo aanpast dat het nóg beter kan omgaan met deze situatie in voorkomende gevallen. Niet een reflex of actie-reactie mechanisme, nee daadwerkelijk intelligent gedrag. In het lab staat dit concept bekend als het smart heart en het is gebaseerd op de volgende redenatie. Wij nemen aan dat het brein ons tot intelligente wezens maakt. Dat

wij bewust kunnen handelen ten behoeve van onze overleving. Het brein bestaat net als het hart uit verschillende celtypen, en net zoals in het hart zijn er cellen die bioelektriciteit kunnen produceren, en net als in het hart worden deze elektrische signalen verspreid in golven. Met een beter begrip van hoe het brein ons intelligent maakt op organisme niveau door onder andere de rol van bioelektriciteit beter te begrijpen, zouden wij deze kennis kunnen toepassen om het hart tot een intelligent functionerend orgaan te maken. Al ons werk naar zelfheling bij schade en biologische defibrillatie bij ritmestoornissen zou achterhaald zijn, omdat het hart niet alleen instaat zou zijn om dit zelf te realiseren, maar dit ook te blijven verbeteren. Kunt u het zich voorstellen?

Continuïteit

Je iets voorstellen, om subsidie voor onderzoek te krijgen dient de aanvrager zich het onderzoek eerst voor te stellen. Wat gaan we doen, waarom en hoe? Het onderzoek in het laboratorium dat ik zojuist uiteen heb gezet - werd - wordt en blijft - hopelijk financieel gesteund door subsidieverstrekkers zoals de Nederlandse Organisatie voor Wetenschappelijk Onderzoek (NWO) en de European Research Council (ERC). Tesla had echter andere manieren om zijn werk mogelijk te maken. Een onderzoeker kan een ontdekking doen, maar dan hoeft de toepassing van de nieuwe kennis niet direct duidelijk te zijn. Als een uitvinder een uitvinding doet is de toepassing vaak wel duidelijk, omdat het doel van de uitvinding vaak duidelijk is. Dit was ook zeker het geval bij Tesla en dat maakte dat in die tijd niet zo zeer de universiteit, maar vooral de industrie geïnteresseerd was.

Zo ging Tesla werken voor Thomas Edison, de oprichter van General Electric Company, oftewel GE. En waar Edison zeer commercieel was ingesteld, was Tesla dit alles behalve. Het kwam dan ook tot een breuk tussen deze twee uitvinders, waarbij Tesla ging samenwerken met de grote concurrent van Edison, namelijk George Westinghouse, een andere uitvinder,

maar ook zeker ondernemer. Westinghouse investeerde in de uitvindingen van Tesla, maar Tesla zelf had geen oog voor de financiële waarde van de patenten die zijn uitvindingen opleverden. Zich een voorstelling maken van een nieuwe uitvinding, deze realiseren en daarmee de wereld verbazen. Dat liet zijn hart sneller kloppen, niet geldelijk gewin. Uiteindelijk zouden zowel GE als Westinghouse Electric Company uitgroeien tot miljardenbedrijven op elektrotechnisch gebied en dat zijn ze tot op de dag van vandaag.

Ook in biomedisch onderzoek gaan miljarden om.¹² En het is aan de onderzoeker of uitvinder om daar iets van te bemachtigen voor zijn of haar onderzoek. Het onderzoek in ons laboratorium is in grote mate gefinancierd via persoonsgebonden subsidies. Dit houdt in dat het curriculum vitae van de aanvrager ongeveer even zwaar weegt als het onderzoeksvoorstel zelf. Wordt de subsidie toegekend dan wordt deze dus aan de persoon toegekend en niet aan het instituut. Verhuist de onderzoeker, dan verhuist de subsidie mee. Zonder dit type subsidie zou het lab slechts een schim zijn van wat het nu is en zou ik hier vandaag waarschijnlijk niet staan. En desondanks, wil ik een kritische noot plaatsen bij deze vorm van subsidie. Deze noot betreft het feit, althans wat mij betreft, dat universiteiten te veel waarde zijn gaan hechten aan dit type subsidie, vooral als het gaat om welke onderzoeker wel of niet een vaste positie krijgt aangeboden of wordt gepromoveerd. Een goed functionerend lab draait namelijk niet alleen om onderzoekers die subsidies binnenhalen. Natuurlijk, zonder subsidie geen onderzoek. Maar het ontvangen van de subsidie is pas het begin, daarna komt de uitvoering. En deze uitvoering zou niet in grote mate mogen hangen van personeel dat komt en gaat, van personeel dat in opleiding is, wat nu in grote mate wél het geval is. En niets ten nadele van dit type personeel. Sterker nog, zij zijn de spil in de uitvoering van wetenschappelijk onderzoek en zetten zich met hart en ziel in: de analisten, de promovendi, de postdoctoraal onderzoekers. Velen van ons zijn het geweest of zijn het nog steeds. Echter op het moment dat zij op de toppen van hun kunnen presteren, als de kennis

en kunde optimaal is, waar vaak jaren van training voor nodig is, is het moment aangebroken om de vleugels uit te slaan. Dit kan zijn omdat het proefschrift klaar is of dat het contract niet meer kan worden verlengd. En voor dat laatste zou dus meer oog moeten zijn, zodat óók voor onderzoek de continuïteit qua kennis en kunde wordt gewaarborgd om zo een laboratorium langdurig optimaal te laten functioneren. En daarom zou er een beter perspectief geboden moeten worden voor de beginnende onderzoeker die níét, of niet meer, het pad wil bewandelen richting onderzoeksleider, en niet omdat deze het niet zou kunnen, maar omdat deze weet dat zijn of haar talent en kracht ergens anders ligt, bijvoorbeeld in de praktische kant van onderzoek. Uitzicht op een aanstelling voor onbepaalde tijd biedt perspectief en om dit te realiseren zijn er dus voor universiteiten instrumenten nodig, en passend beleid, en voor deze onderzoekers passende subsidiemogelijkheden. Het huidige systeem van subsidieverstrekking voor jonge onderzoekers is simpelweg te veel gericht op het voortbrengen van toekomstige onderzoekers, waardoor meer experimenteel georiënteerde onderzoekers moeilijk een stok tussen de deur kunnen krijgen en daarmee nauwelijks kunnen bijdragen aan de nodige continuïteit en daarmee kwaliteit. Deze constatering wordt niet alleen ondersteund door het feit dat steeds minder jonge onderzoekers als postdoctoraal onderzoeker aan de slag willen gaan, maar deze komt ook naar voren in de visienota “Ruimte voor ieders talent” gepubliceerd door een groot aantal Nederlandse kennisinstellingen en onderzoeksfinanciers.¹³ Tevens wijzen de slagingspercentages van de huidige persoonsgebonden subsidies voor jonge onderzoekers in dezelfde richting. Als we namelijk kijken naar een van de meest begeerde subsidies voor deze groep, de Veni subsidie van de vernieuwingsimpuls van NWO, dan ligt het toekenningspercentage al jaren rond de 15%, met een totaal aantal ingediende aanvragen van ongeveer 1200. Dit betekent dat ieder jaar zo’n 1000 jonge onderzoekers deze subsidie niet krijgen.¹⁴ En daarmee een meedogenloze veelvoud aan bloed, zweet en tranen dat niet wordt omgezet in champagne en gelach. Nog los van alle arbeid die is verricht door alle andere betrokkenen. Ik voorspel dat dit aantal

afwijzingen zal afnemen, en ik vermoed zelfs sterk, als er voor jonge onderzoekers meer gevarieerde subsidiemogelijkheden zouden zijn, een andere keuze dan een Veni of soortgelijke onderzoekssubsidie, omdat zij een ander pad willen bewandelen binnen de wetenschap. Een pad dat tevens bijdraagt aan de waarborging van de gewenste continuïteit.

Ook voor Tesla was continuïteit lange tijd gewaarborgd om zo uit te groeien tot de uitvinder die hij geworden is. Maar naarmate zijn ideeën steeds meer wereldvreemd werden en vooral ook ideeën bleven, keerden de wereld en zijn investeerders zich van hem af. Zij die hem ooit omarmden vanwege zijn waanzinnige uitvindingen. Van uitvinder naar bedenker, en uiteindelijk fantast. In 1943, dit jaar dus exact 80 jaar geleden, zou óók het hart van Tesla hem in de steek laten. Zijn eigen bron van elektriciteit doofde uit, waardoor hij overleed, alleen en in zichzelf gekeerd in een hotelkamer waar hij reeds vele jaren leefde in isolement. Tesla is echter overal om ons heen te vinden. Zijn geest raast door ons elektriciteitsnetwerk heen, over de hele wereld. Zijn fantasie heeft bijgedragen aan de wereld zoals wij die nu kennen.

Fantasie, oftewel verbeeldingskracht, voorstellingsvermogen. Welke rol speelt fantasie in ons onderwijs? Hoe trainen wij het voorstellingsvermogen van onze kinderen, scholieren en studenten? Hoe leiden wij naast onderzoekers ook uitvinders op? Kennis en kunde zijn essentieel en vormen daarom de hoekstenen van onderwijs. Maar uit fantasie worden nieuwe ideeën geboren, kan er worden gecreëerd. Tesla voorzag het bestaan van de smartphone en de impact daarvan op ons leven.¹⁵ De aarde als één groot brein. Het is de vraag of hij daarmee ook het verdwijnen van het leesboek voor het slapengaan voorzag. Net zoals kinderen nu eerder een kleurplaat krijgen, of tablet, om netjes binnen de lijnen te kleuren van vaststaande contouren, dan een leeg tekenvel om hun fantasie de vrije loop te laten.

Ook scholieren en studenten, van welk niveau of welke opleiding dan ook, wens ik daarom naast centimeters-dikke studie-

boeken waarin beschreven staat hoe het zit, ook meterslange lege bladzijden toe, die zij zelf mogen vullen. En daarmee ben ik toegekomen aan mijn laatste gevulde bladzijden.

Dankzegging

Mevrouw de Rector Magnificus, leden van het College van Bestuur van de Universiteit Leiden en Raad van Bestuur van het Leids Universitair Medisch Centrum, ik dank u voor het in mij gestelde vertrouwen. Daarmee wil ik ook een ieder bedanken die aan de totstandkoming van mijn benoeming heeft bijgedragen.

In de tijd die resteert wil ik graag de volgende personen bij naam noemen. Ten eerste het dagelijks team van uitmuntende researchanalisten van het laboratorium experimentele cardiologie, bestaande uit Minka Bax, Cindy Bart, Sven Dekker en Juan Zhang.

Dan mijn medestrijder, de spil in het lab als het gaat om de transitie van voorstelling naar waarneming. Zeergeleerde de Vries, beste Twan, door een onnavolgbare interventie van de hooggeleerde Schalij konden wij op een yin en yang-achtige wijze onze krachten bundelen. Hoe luid jouw stem ook is..., deze zal niet snel de mate van waardering die ik voor jou heb kunnen overstijgen.

Dan het team van onderzoekers waarvan het werk hier vandaag is besproken. Een team dat middels ambitie, werklust, strijd lust en fantasie een extreem belangrijke bijdrage heeft geleverd aan de ontwikkeling van het lab en daarmee ook aan die van mij als persoon. En ik zal nu iets sneller gaan praten. Ten eerste, de beste eerste promovendus die een beginnende begeleider zich kan wensen, Saïd Askar, dan de beste tweede promovendus, Brian Bingen, maar ook zeker Wilbert van Meerwijk, Zeinab Neshati, Marc Engels, Masaya Watanabe, Yoke Jangsangthong, Annemarie Kip, Rupa Majumder, Iolanda Feola, Linda Volkens, Magda Fontes, Jia Liu, Sasha Teplenin, Emile Nyns, Pim van Gorp, Niels Harlaar, Tim de Coster, Ba-

lazu Ordog, Vincent Portero, Natalija Bogunovic, Desmond Kabus, Shanliang Deng, Bram den Ouden, Huiling Zhou, Jinqi Liao, en Arman Nobacht. Dat het maar zwart op wit staat. Ook de vele studenten wil ik bedanken.

Dan een van de meest bijzondere personen die ik op mijn weg ben tegengekomen. Even ondoorgrondelijk als indrukwekkend en, inderdaad, onnavolgbaar. Hooggeleerde Schali, beste Martin. Niet een kans of een positie. Maar iets dat veel waardevoller is.

Hooggeleerde Atsma. Beste Douwe, als student nam jij mij onder jouw hoede. Het eerste abstract, de eerste publicatie, de eerste prijs, de eerste subsidie, we hebben dit samen gevierd en ik ben daarom blij dat jij ook hier vandaag bent.

In die context wil ik uiteraard ook graag hooggeleerde van der Laarse bedanken.

Al vroeg tijdens mijn promotieonderzoek liet Arnoud mij kennismaken met de persoon die mijn mentor zou worden, mijn Eureka moment, het beste dat mij op dat moment kon overkomen en daarmee niets ten nadele van anderen. De hooggeleerde Ypey, beste Dick, voor jou geen nieuwe biologie om gezond oud te worden.

Hooggeleerde Jukema, Bax, Zeppenfeld, Steendijk en Jongbloed, maar ook Poelmann en wijlen Gittenberger-de Groot. Bedankt voor de waardevolle discussies en samenwerking. Dit betreft ook hooggeleerde Klautz en zeergeleerde Hjortnaes en Palmen van de afdeling Thoraxchirurgie.

Verder wil ik ook alle andere collegae van de afdeling Hartziekten bedanken, inclusief de zeergeleerde Tops en Trines, de dames van het secretariaat en de researchondersteuning.

Hooggeleerde Panfilov, beste Sasha, jouw inbreng op het gebied van computersimulaties heeft het onderzoek niet alleen

naar een hoger niveau getild, maar het ook mogelijk gemaakt om door te gaan waar de praktijk ophoudt.

Hooggeleerde Zhang en zeergeleerde Poelma van de Technische Universiteit Delft. Beste Kouchi en René, onze samenwerking op het gebied van optoelectronic engineering was vanaf dag één een lichtend voorbeeld van hoe door verenigde kracht, kennis, en kunde, grenzen kunnen worden verlegd.

Ook de positieve invloed van de hooggeleerde Duncker, Bhat-tacharya en Wu, uit respectievelijk Rotterdam, Oxford en Boston wil ik kenbaar maken.

Mijn vrienden ben ik dankbaar voor de band die wij door de decennia heen hebben opgebouwd.

Al langere tijd niet meer aanwezig, maar mijn dank is nog altijd groot als het gaat om mijn grootouders.

En mijn dank is ook zeker groot richting mijn schoonfamilie, helaas incompleet, die altijd klaar heeft gestaan en zal staan voor ons en de kinderen.

Mijn ouders wil ik bedanken voor het bieden van een creatieve maar nuchtere omgeving voor mij en mijn jongere broers, die ik daarmee ook gelijk wil bedanken.

Ten slotte mijn gezin. Noäh, Sasha en Ster, voor jullie zal ik mijn eerste zin van deze rede afmaken: ik zie ik zie wat jij niet ziet, en de kleur is...

Mama, Arti, voor jou de gezamenlijke lofzang van zojuist, maar dan keer 11. Nadat wij elkaar, waar anders dan in het laboratorium hebben ontmoet, hebben wij vandaag exact 11 jaar geleden Ja tegen elkaar gezegd en nu, nadat het nodige is gezegd, zeg ik,

Ik heb gezegd.

Referenties

1. My inventions: The autobiography of Nikola Tesla. Nikola Tesla and Ben Johnston. Experimenter Publishing Company, Inc., New York, NY, USA, 1919.
2. Cardiac Electrophysiology: From Cell to Bedside. José Jalife and William Stevenson. 8th edition, Elsevier, London, UK, 2021.
3. Concise medical physiology. Walter Boron and Emile Boulpaep. Elsevier, London, UK, 2021.
4. Toward the goal of human heart regeneration. Hesham Sadek and Eric Olson. Cell Stem Cell, 26;7-16, 2020.
5. A complex systems approach to aging biology. Alan Cohen, et al. Nature Aging, 2;580-591, 2022.
6. Synthetic Biology: a very shorty introduction. Jamie Davies. Oxford University Press, Oxford, UK, 2018.
7. Conditional immortalization of human atrial myocytes for the generation of in vitro models of atrial fibrillation. Niels Harlaar, et al. Nature Biomedical Engineering, 2022.
8. Light-induced termination of spiral wave arrhythmias by optogenetic engineering of atrial cardiomyocytes. Brian Bingen, et al. Cardiovascular Research, 2014.
9. An automated hybrid bioelectronic system for autogenous restoration of sinus rhythm in atrial fibrillation. Emile Nyns, et al. Science Translational Medicine, 2019.
10. Early Rhythm-Control Therapy in Patients with Atrial Fibrillation. Paulus Kirchhof, et al. New England Journal of Medicine, 2020.
11. Self-restoration of cardiac excitation rhythm by anti-arrhythmic ion channel gating. Rupamanjari Majumder, Tim de Coster, Nina Kudryashova, et al. eLife, 2020.
12. <https://ec.europa.eu/eurostat/>
13. <https://www.nwo.nl/position-paper-ruimte-voor-ieders-talent>
14. <https://www.nwo.nl/onderzoeksprogrammas/nwo-talent-programma/projecten-veni>
15. The smartphone paradox: our ruinous dependency in the device age. Alan Reid, Springer Publishing Company, New York, NY, USA, 2018.

PROF. DR. DANIËL A. PIJNAPPELS



Daniël Pijnappels studeerde af (2004) and promoveerde (cum laude, 2009) aan de Universiteit Leiden. Zijn promotieonderzoek richtte zich op de elektrofysiologisch aspecten van hartschade en regeneratie, waarvan een gedeelte werd uitgevoerd in het Cardiovascular Research Institute van Harvard University te Boston, USA. Met de opgedane inspiratie startte hij in 2011 het Laboratorium Experimentele Cardiologie in het Leids Universitair Medisch Centrum om een interdisciplinaire werk- en leeromgeving te creëren met als doel om de kennis en behandeling van met name hartschade en ritmestoornissen te verbeteren. Deze omgeving is gebaseerd op het interdisciplinaire karakter van het hart zelf en biedt onderdak aan een internationaal team van biologen, artsen, ingenieurs, natuurkundigen, analisten en studenten. Hierdoor kunnen de krachten worden gebundeld om de gewenste verbeteringen te realiseren door het creëren van nieuwe biologie (oftewel synthetische biologie) en deze, waar nodig, te integreren met technologie. Hiertoe wordt gebruik gemaakt van onder andere menselijke computer-, cel- en weefselmodellen, genetische modificatie (zoals optogenetics) en micro-elektronica. Hij zal zich tevens blijven inzetten om interdisciplinaire samenwerking (qua cardiologie) te stimuleren en vorm te geven zowel binnen als buiten de Universiteit Leiden.



Universiteit
Leiden