



Universiteit  
Leiden

The Netherlands

## Van mecanorma tot ChatGPT

Zonneveld, A.J. van

### Citation

Zonneveld, A. J. van. (2024). Van mecanorma tot ChatGPT. In . Leiden. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/3754748>

Version: Publisher's Version

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

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/3754748>

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

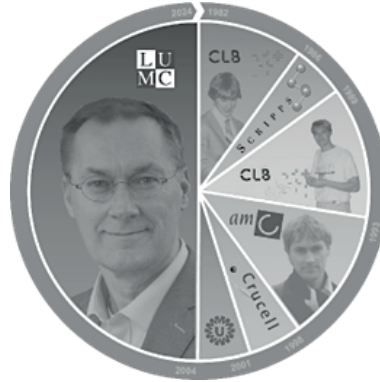
Prof.dr. Anton Jan van Zonneveld

# Van mecanorma tot ChatGPT



Universiteit  
Leiden

Discover the world at Leiden University



# Van mecanorma tot ChatGPT

Rede uitgesproken door

**Prof. dr. Anton Jan van Zonneveld**

ter gelegenheid van zijn afscheid als hoogleraar

Nierziekten, in het bijzonder de experimentele vasculaire geneeskunde

aan de Universiteit Leiden

op vrijdag 31 mei 2024



**Universiteit  
Leiden**



Leden van de Raad van Bestuur, welkom aanwezig hier en online

### **Een persoonlijke introductie**

Voorjaar 2019, een keukentafelgesprek, vrouw, zoon, dochters en ondergetekende praten over de mogelijke studiekeuze van de zoon. Vele opleidingen komen voorbij. Informatica, creative technology, communicatie, mediastudies... “maar”, vraagt de vader, “heb je ook gedacht aan biomedische wetenschappen?” Dan wordt het even stil tot de vrouw zegt, “wat dacht jij nou, jij zit zes dagen in de week achter je computer, dan is dit artikel afgewezen, dan heeft die subsidie het niet gehaald, je maakt het niet aantrekkelijk voor ze!”

Toegegeven, waar ik binnen onze onderzoeksgroep bij teleurstellingen altijd een optimistische oplossing of een succesvolle doorstart heb gezocht, was het thuisfront de oase waar ik veilig kon afreageren. Het bracht me echter wel aan het denken. *Hoe* aantrekkelijk is mijn vak vandaag de dag voor onze studenten en jonge onderzoekers? Is het veranderd ten opzichte van het tijdsgewricht waarin ik mijn eerste stappen in de biomedische wetenschap mocht zetten? En wat betekent dat dan inhoudelijk voor de opleiding en samenstelling van een academische onderzoeksgroep die vandaag de dag succesvol zou kunnen functioneren.

Dit zullen de onderwerpen zijn waarmee ik U de komende 40 minuten hoop te onderhouden.

\*\*\*\*\*

### **In conversatie met de natuur**

Laat ik zal met de deur in huis vallen. Het mogen doen van basaal biomedisch onderzoek in een goed uitgerust laboratorium met getalenteerde begeleiders en in een goede samenwerking met collega's en studenten is héél aantrekkelijk en een absoluut voorrecht. Stel u eens voor, samen met betrokken collega's

uitbundig tot de conclusie komen dat een experiment is gelukt en de hypothese bewezen. Zeldzame momenten waarop u beseft dat op dát moment in uw laboratorium u en uw collega's de éنية zijn op aarde die begrijpen, al is het soms slechts een detail, hoe een mechanisme in een cel of orgaan functioneert! In conversatie met de natuur noem ik dat. En het wordt nog veel mooier wanneer die nieuwe kennis kan bij dragen aan het begrijpen of behandelen van een ziekte!

Nu ik bij mijn afscheid enige mate van bescheidenheid kan laten vallen noem ik u wat voorbeelden van die academische momenten van euforie die ik in mijn 42 jarige loopbaan heb mogen beleven.

Toen mijn promotieonderzoek begon, in 1982, stond cDNA synthese nog in de kinderschoenen en zonder de polymerase chain technologie was het ophelderen van de structuur van eiwitten betrokken bij de bloedstolling en de afbraak van bloedstolsels een enorme technische uitdaging. Onder leiding van mijn, toen co-promotor professor Hans Pannekoek en in nauwe samenwerking met dr. Jan van Mourik van de afdeling stolling van het Centraal Laboratorium van de Bloedtransfusiedienst, nu Sanquin, lukte het ons het cDNA clonen onder de knie te krijgen. Samen met illustere collega's als onder andere Cor Verwey, Ben Distel, Carlie de Vries, Ron Evers, Harry Veerman en Jan Voorberg leerde wij voor het eerst hoe prachtig hemostatische eiwitten zoals van Willebrandt factor, factor VIII en plasminogeen activator inhibitor waren opgebouwd en stonden we internationaal in de belangstelling. Het was het resultaat van een periode van vier jaar vallen en opstaan en vooral heel hard werken, soms zelfs nachten door. We waren iets op het spoor en dat dreef ons tot het uiterste. We ontdekten dat de snelheidsbepalende factor voor de afbraak van bloedstolsels, weefsel-type plasminogeen activator (tPA), door aparte exonen gecodeerde domeinen had met de structuur van krakelingen die ervoor verantwoordelijk waren dat de activator alleen actief was wanneer gebonden aan een stolsel.<sup>1</sup> Dat maakte het mogelijk effectieve varianten te maken van de activator die toegepast zouden kun-

nen worden bij de thrombolysen van acute hart- of herseninfarct patiënten. Dat vooruitzicht leidde tot een patent dat verkocht werd aan de farmaceut Eli Lilly. Het was mijn eerste kennisgeving met valorisatie van basale wetenschap. Vandaag de dag, wanneer een patiënt met b.v. een herseninfarct op tijd in de kliniek verschijnt is thrombolysen met tenecteplase een optie. We hebben toen een steen verlegd in een rivier op aarde!

In de negentiger jaren, met promovendi Ivo Horn, Jaap Neels en Birgit van den Berg op het Academisch Medisch Centrum in Amsterdam bestudeerden wij de functie van een bijzondere receptor met een lange naam, Low-Density Lipoprotein Receptor-related Protein in het kort LRP. Een receptor in de lever die het bloed kan zuiveren van stoffen die niet meer nodig zijn. Toch bond de receptor aan het eerdergenoemde bloedstallingsafbraak bevorderende eiwit plasminogeen activator wat niet erg logisch was. Door geavanceerde analysemethode ontdekte we dat er het activator-eiwit wel een beetje bond maar dat die binding aan de "opruim-receptor" LRP enorm werd verhoogd wanneer deze een complex vormde met het plasminogeen activator inhibitor type 1 eiwit. Wat een slimme oplossing! Alléén worden opgeruimd wanneer je klaar bent met je werk, we waren opnieuw in conversatie met de natuur!<sup>2</sup> Later ontdekte we ook nog dat de belangrijke stollingsfactor VIII geklaard werd uit het bloed door LRP, een belangrijk gegeven.<sup>3</sup>

In het Universitair Medisch Centrum in Utrecht leerde ik door professor Ton Rabelink het concept van de endotheel progenitor cel kennen. Waarom hebben dialyse patiënten zo een hoog risico op hart en vaatziekten? Dat was de onderliggende vraag. Eén logisch antwoord lag voor de hand. Een goed functionerende nier zuivert het bloed van afvalstoffen. Als dat niet voldoende gebeurt dan hopen die afvalstoffen zich op en leidt dat tot schade aan de bloedvaatjes en versnelde aderverkalking of atherosclerose. Maar er was meer aan de hand. Ons lichaam heeft het vermogen om veel van onze weefsels en botten continue te regenereren. Zo ook de bloedvaten. Die endotheel progenitor cellen, ofwel EPC's genoemd, ontstaan in het beenmerg

en komen vervolgens, via de bloedsomloop, in contact met de beschadigde vaatwand om daar de cellen die de binnenbekleding uitmaken te vervangen.

Vooraf dankzij dr. Hetty de Boer en samen met vele collega's en promovendi publiceerden wij in de loop der jaren meer dan 25 studies die ons deden begrijpen dat bij patiënten met nierfalen ook de EPC-gemedieerde herstelfunctie van de bloedvaten sterk kan zijn verminderd. De bloedvaten van deze patiënten zijn daarom extra kwetsbaar. Een vroeg artikel van promovenda Cindy Loomans die de EPC-disfunctie in patiënten met diabetes type-1 voor het eerst beschreef werd tot nu toe meer dan 1100 keer geciteerd.

Het voert te ver om alle hoogtepunten en collega's te noemen in dit openbare afscheidscollege. Te weinig tijd om de wonderbaarlijk ontdekkingen over microRNAs van promovendi Coen van Solingen en Roel Bijkerk te benoemen. Hoe we ontdekten dat microRNA-126 een belangrijke regulator is van de groei van bloedvaatjes bijvoorbeeld.<sup>4</sup> Of hoe we met open mond stonden te kijken toe bleek dat muizen die een remmer kregen van microRNA-132 acuut een veelvoud meer urine produceerden dan controle muizen.<sup>5,6</sup> Of hoe het succesvolle onderzoek van Barend Florijn en Jacques Duijs inzicht gaf in de mogelijke mechanismes van belang bij zwangerschapsdiabetes. Maar ik hoop u overtuigd te hebben hoe mooi en spannend en aantrekkelijk biomedisch onderzoek kan zijn.

\*\*\*\*\*

### **Van Mecanorma naar ChatGPT**

In 1979 begon ik, als student biologie, mijn eerste wetenschappelijke stage op de afdeling plantenvirussen in het biochemiegebouw aan de Wassenaarse weg. Het onderwerp was de replicatie van het tri-partite RNA-virus Alfalfa mozaïek virus. Eerst maar inlezen, dus naar de bibliotheek.<sup>7</sup> Op de plank een stapel met de nieuwe tijdschriften en via de inhoudsopgave op zoek naar de eventueel verschenen nieuwe relevante publicaties. In het hele

gebouw was slechts één kopieerapparaat dat voorbehouden was aan de wetenschappelijke staf. Las ik iets van belang dan schreef ik dat op een systeemkaartje, noteerde de juiste referentie en plaatste dat in mijn kaartenbakje onder de juiste rubriek. Aan het einde van de stage schreef je eerst, met de hand, een verslag naast een hoge stapel ingebonden tijdschriften geselecteerd aan de hand van die kaartjes. Met potlood, meteen gummen als het fout was, dat was een aanrader voor ietwat slordige laatbloeiers zoals ik. Als de geschreven versie af was met, in mijn geval twee vingers, alles uit typen. Daarna de figuren maken. Ruitjespapier, daarover transparant papier, met een zwarte rOtring pen lijnen trekken en de belettering zetten met behulp van vellen met doordruklettertjes van de firma Mecanorma. Manuscripten van artikelen werden in tienvoud per post aangeboden aan de wetenschappelijk tijdschriften en het kon maanden duren voor er via de post weer een antwoord terugkwam.

Stel u voor, studenten en jonge collega's van nu, dat u maandag op uw werk verschijnt en er is geen internet of computer. Wat gaat u doen? Eerst maar even koffiedrinken denk ik! Het belang van koffie in de wetenschap is wellicht het enige dat niet veranderd is in de loop van mijn carrière. Als ik terugkijk heb ik een enorme metamorfose meegemaakt in het experimentele instrumentarium die gedreven is door een steeds snellere op-eenvolging van technologische doorbraken.

Het was in 1984, ergens halverwege mijn promotieonderzoek in het Centraal Laboratorium van de Bloedtransfusie Dienst (nu Sanquin) dat de eerste personal computer verscheen met het programma WordPerfect dat gummen en handgeschreven manuscripten obsoleet maakte. Als moleculair bioloog in wording had ik aanvankelijk weinig interesse in de cursus Lotus 123. Wat heb je immers aan een spreadsheetprogramma als je een wetenschappelijke rekenmachine hebt! Maar dat veranderde snel. Terugkijkend heb ik altijd erg geprofiteerd van het feit dat ik in top-laboratoria heb mogen werken waar innovatie en vroege implementatie van nieuwe apparatuur hoog in het vaandel stond. Een belangrijke les die ik meekreeg van mijn

onvolprezen co-promotor professor Hans Pannekoek dat een wetenschappelijk artikel altijd beter werd gepubliceerd wanneer er naast de eigenlijke ontdekking ook gebruik werd gemaakt van een innovatieve techniek. Als een van de eerste groepen in Nederland konden wij cDNA clones identificeren doordat we de beschikking hadden over eigen oligonucleotide synthesizer. Later kregen we de beschikking over een zogenaamd biacore apparaat waarmee het mogelijk was de affiniteit van moleculaire interacties te karakteriseren. Tussen de nobelprijswinnaars in het Scripps Research Instituut in La Jolla California was ik in 1988 een van de allereerste moleculair biologen die het *luciferase* reporter systeem gebruikte om de functionaliteit van een promotor in kaart te brengen.<sup>8</sup>

In de groep van dr. David Loskutoff en in samenwerking met dr. Suresh Subramani van de Universiteit van San Diego gebruikte we dit systeem om de regulatie van het plasminogeen activator inhibitor-1 gen door TGF- $\beta$  in kaart te brengen. Zoals de lantaarntjes van een vuurvlieg gingen de cellen fysiek licht geven als we TGF-  $\beta$  toevoegden. Wanneer u nu op pubmed zoekt op “luciferase reporter” vindt u meer dan 55 duizend wetenschappelijk artikelen die gebruik hebben gemaakt van dit systeem. Mijn advies aan jonge onderzoekers, wees een “early adaptor” en niet bang snel nieuwe technieken uit te proberen. Het adagium van Pippi Langkous “Ik heb het nog nooit gedaan, dus ik denk dat ik het wel kan,” daar kon ik mij altijd wel in vinden.

Terug in Nederland, opnieuw in het warme bad van de onderzoeksgroep van professor Pannekoek, in het Amsterdam Universitair Medisch Centrum brak in het begin van de negentiger jaren een nieuwe periode aan in het moleculair-biologisch onderzoek. Tot die tijd was de aard van het onderzoek vooral reductionistisch. We werkten aan de structuur en functie van één eiwit of aan de regulatie van één gen in hooguit een beperkt systeem zoals de fibrinolyse, het geheel van factoren betrokken bij de afbraak van bloedstolsels. Nieuwe technieken lieten toe dat we “holistische” benaderingen konden gaan toepassen. Zonder een hypothese vooraf een vraag stellen als “welke genen

worden áán of uitgezet in cellen die de binnenbekleding van bloedvaten uitmaken bij een ontstekingsreactie. De expressie van duizenden genen tegelijk onderzoeken met innovatieve technieken als Differential Display of Gene Expression en Serial Analysis of Gene Expression. Een kleine maar fijne SAGE paper publiceerde we uit ons eigen “Zuidlab” in 1999 het tijdschrift Gene, met een belangrijke bijdrage van dr. Vivian de Waard hier aanwezig.

Het was het prille begin van de “omics periode”. Dankzij de introductie van nieuwe technieken zoals de “polymerase chain reaction” en geavanceerde sequentie methoden kwam er een *exponentiele* stroomversnelling in de acquisitie van data. In 2001 werd de gehele DNA-volgorde van het menselijke genoom voor het eerst gepubliceerd. Het resultaat van een internationale samenwerking van tien jaar met een prijskaartje van 11 miljard dollar. Nu, ruim 20 jaar later is het sequensen van het gehele menselijke genoom te doen in slechts één dag voor een bedrag van circa duizend dollar. Samen met steeds gevoeliger technieken voor het gelijktijdig meten van duizenden metabolieten of eiwitten, bijvoorbeeld in bloed of urine, zijn er zo in de laboratoria over de gehele wereld enorme databases ontstaan die op celniveau in kaart hebben gebracht welke moleculaire veranderingen plaats vinden wanneer je de gezonde conditie vergelijkt met de “zieke” conditie. Het zal duidelijk zijn dat de parallelle exponentiele ontwikkelingen in de computertechnologie hierbij een essentiële faciliterende rol heeft gespeeld met als recente ontwikkeling de zogenaamde “artificial intelligence” met wellicht als bekendste producten de “large language models” zoals ChatGPT.

\*\*\*\*\*

### **Biomedisch onderzoek van vandaag**

Ik heb u verteld dat het vak van biomedisch onderzoeker aantrekkelijk is. En ik heb u verteld dat er in razend tempo enorm veel innovatieve vooral technische ontwikkelingen zijn geweest

die van blijvende invloed zijn op de aard van de wetenschappelijke benadering en dus ook op de uitoefenaars daarvan. En dan heb ik het nog niet eens gehad over de ontwikkeling van de stamceltechnologie die het mogelijk maakt veel van de holistische inzichten te toetsen in miniorgaantjes of 3-dimensionale modellen van bloedvaatjes zoals Vincent van Duinen, Wendy Stam en Abidemi Junaid die in ons laboratorium ontwikkelde in samenwerking met professor Thomas Hankemeijer en gebruikmakend van de technologie van ons eigen Leidse Mimitas.<sup>9</sup>

Maar, het moge ook duidelijk zijn, de glorie tijd van de individuele intelligente knutselaar met zijn of haar reductionistisch model is voorbij. Of, laat ik mij beter uitdrukken, intelligente knutselaars alléén zijn niet meer voldoende om anno 2024 de biomedische wetenschappelijke kar, op internationaal niveau, te trekken. Daarvoor is een multidisciplinair team nodig van enerzijds wetenschappers die de basale cel- en moleculair-biologische technieken beheersen in nauwe samenwerking met collega's die opgeleid zijn om data te oogsten uit die snel volstromende on-line databases en medewerkers die gespecialiseerd zijn in door kunstmatige intelligentie ondersteunde data-analyse en bijbehorende statistiek. Dat alles onder leiding van een bijbehorende senior onderzoeker die alles overziet en chocolade kan maken van de verschillende talen die binnen zo'n research eenheid worden gesproken en die, vooral, een bewame communicator is.

Laat mij u illustreren waarom zo een multidisciplinair team nodig is voor competitief onderzoek in het huidige tijdsgewricht. Een voorbeeld: bij patiënten met diabetes kan op termijn schade optreden aan de nieren. De buisjes die het bloed zuiveren van afvalstoffen, de nefronen, raken beschadigd, er treedt verlies op van die buisjes en in plaats van de buisjes ontwikkelt zich lidtekenweefsel. We spreken van diabetische nefropathie en nierfibrose. Een goede nierfunctie is van levensbelang. Al lang zijn onderzoekers er op uit geneesmiddelen te vinden die de cellen van die buisjes bij patiënten met diabetes zou kunnen



beschermen. Voorheen zou er een logische reductionistisch aanpak voor de hand liggen. Uit jaren van onderzoek weten we dat de signaalstof TGF- $\beta$  verschillende lichaamscellen lidtekenweefsel kan laten maken. Zou dat ook zo zijn voor de cellen van de nierbuisjes? Om dat te onderzoeken kweekten we de nierbuisjes cellen in het laboratorium, voegen TGF- $\beta$  toe en meten wat de reactie is van de cellen. Gaan ze genen aanzetten die lidtekenweefsel maken dan hebben we een model om te onderzoeken of er middelen zijn die dat tegen kunnen gaan.

Maar cellen in een plastic schaalte gedragen zich anders dan cellen in hun natuurlijke omgeving in de levende nier. En ook is de potentiële rol van het TGF- $\beta$  wel heel logisch maar de realiteit is vaak veel complexer en vooral multifactorieel. Het gaat niet meer over het aan en uitzetten van 20 duizend genen alleen. Tienduizenden korte en lange niet voor eiwit-coderende RNA transcripten vormen samen het “reguloom” en zijn samen met complexe modificaties van de verpakking van onze chromosomen verantwoordelijk voor het gezonde functioneren en de mechanistische reacties van ons lichaam op schade of infecties.

Als we nu willen onderzoeken welke snelheidsbepalende moleculaire mechanismen verantwoordelijk zijn voor de lidtekenvorming van de nierbuisjes bij diabetes beginnen we niet meer in het laboratorium maar aan de computer.

Promovendi die zich hebben bekwaamd in statistiek en het schrijven van computercodes in R of Python zoals Juliette de Klerck grazen eerst de internationale online databases af en verzamelen de relevante gegevens die afkomstig kunnen zijn van tientallen laboratoria over de hele wereld. Voor het nierbuisjes project gaat zij naar de on-line Kidney Interactive Transcriptomics (KIT) database<sup>10</sup> gefaciliteerd door het laboratorium van professor Benjamin Humphreys van de Universiteit van Washington.

Een atlas van meer dan 1 miljoen genexpressieprofielen van alle nier cel typen zowel in de gezonde conditie, als in condities van diabetische nefropathie en dan ook nog met en zonder farmacologische interventies. Gebruikmakend van deze en

vele andere databases analyseert ze de relevante verschillen en na maanden van in (silico-) computeronderzoek houdt ze twee dingen over. Vierkante ogen en een niet van tevoren bedachte hypothese over welke mechanismen verantwoordelijk zouden kunnen zijn bij de lidtekenvorming van de nierbuisjes bij diabetes. Iets met TGF- $\beta$  waarschijnlijk, maar dat terzijde!

Ook deze ontwikkeling is pas het prille begin van hoe de introductie van de computers de biomedische wetenschap heeft en verder zal versnellen. Naast de data-exploiteurs zoals Juliette is er behoefte aan een tweede type biomedische computerexperts. Dat zijn de medewerkers die zich specialiseren in de toepassing van programma's die gebruik maken van kunstmatige intelligentie. Programma's die niet alleen analyseren maar ook data creëren. Programma's die intellectuele taken, normaal gedaan door mensen kunnen automatiseren en zelf kunnen leren en die op dit moment de biomedische wetenschap transformeren.

Velen van u zullen ondertussen bekend zijn met de grote taalmodellen zoals openAI's ChatGPT of Google's Gemini. U kunt een vraag, ofwel een prompt genoemd, invoeren zoals; “geef een korte samenvatting over wat er bekend is over diabetische nefropathie”. Binnen enkele seconden volgt een beschrijving, die ik heel eerlijk gezegd, als mag ik hopen, ervaren auteur, nog amper kan verbeteren. Natuurlijk, het stuk moet nog wel even gecontroleerd worden maar met de steeds nieuwere versies van de programma's zal de perfectie uiteindelijk komen. En dat alles in briljant engels!

Dat op een menselijke manier converseren met de computer is iets waar programmeurs tientallen jaren aan hebben gewerkt en is slechts mogelijk geworden door de exponentiele ontwikkeling van de rekenkracht en de schaalvergroting van de huidige computers. Immers, de menselijke taal is niet mathematisch maar context afhankelijk. Bijvoorbeeld wat bedoel ik met huismus als ik zeg “de buurman is een echte huismus”? Heel wat anders dan wanneer ik zeg “zie je die huismus op die tak!” De ontwikkelaars van ChatGPT hebben het probleem opgelost door met

behulp van “Deep Learning” de software te *trainen* in plaats van de computer van tevoren te programmeren.<sup>11</sup>

Geïnspireerd door het eindeloze aantal verbindingen tussen de neuronen in de hersenen, kan de computer middels met elkaar verbonden netwerkstructuren grote aantallen stappen die de computer heeft gezet onthouden. Stel, u wilt een eenvoudig schaakprogramma trainen om een zwarte koning schaakmat te zetten met een witte koning en een toren. Als eerste stap laat u willekeurig de computer alle mogelijke combinaties van bijvoorbeeld twintig zetten uitvoeren en deze opslaan in het neurale netwerk. Honderdduizenden stappen combinaties zullen tot niets leiden maar een déél van de uitgevoerde combinaties van zetten zullen de zwarte koning, onbedoeld, richting het schaakmat drijven. Vervolgens in een tweede en volgende training rondes zal het programma steeds door aanpassing van de mate van voorkeur voor het gebruik van de geregistreerde nuttige zetten snel leren om in het kortste mogelijke aantal zetten schaakmat te realiseren. Reinforcement learning van neurale netwerken heet dit in slecht Nederlands.

Een conversatietaalmodel zoals ChatGPT is getraind op grote hoeveelheden tekstdata en in staat is om complexe patronen in taal te leren en te genereren. In een enorme database is eerst simpelweg ongesuperviseerd vastgelegd welke woorden (of tokens) elkaar statistisch het meest frequent opvolgen. Neem het woordje ik, “ik ga” of, “ik ben” u kunt het zelf invullen. Daarna de volgende stap, “ik ga naar” of “ik ga tot” en zo verder. Dit lijkt eigenlijk op hoe een baby op een ongestuurde manier taal in een context leert. ChatGPT trainde één set van haar neurale netwerken met behulp van alle tekst die te vinden was op het internet tot en met 2021. In een tweede fase werden feedback netwerken getraind op een gesuperviseerde wijze. Gewoon door honderden medewerkers die door “reinforcement learning human feedback” eindeloos het programma leerde de logische en wenselijke keuzes te maken bij het beantwoorden van de vragen. Zoals een kind op de lagere school gericht de taal leert en verfijnt.

Het is revolutionair wat huidige kunstmatige intelligentie modellen nu al kunnen verrichten. Al is alles in het leven relatief natuurlijk. Vergeleken met ChatGPT bevatten de menselijke hersenen tienduizend keer meer neuronen die, in tegenstelling tot de neurale netwerken van ChatGPT ook nog eens iedere seconde dat wij leven hun verbindingen kunnen aanpassen. Toegegeven, ChatGPT heeft maar 1,5 jaar nodig gehad om te trainen op alle teksten die beschikbaar waren op het internet, terwijl mensen ruim 25 jaar nodig hebben voor de basale ontwikkeling van de hersenen en b.v. het volgen van een universitaire opleiding. Maar bedenk ook dat daar waar de menselijk neuronen autonoom zijn en ultra energie-efficient, een patatje mayo is vaak voldoende, het ChatGPT platform een enorme hoeveelheid GPU en elektriciteit nodig heeft gehad om te trainen. Analisten van Morgan Stanley hebben geschat dat het trainen van ChatGPT4 evenveel CO2 uitstoot heeft veroorzaakt als de volledige uitstoot van een klein land!<sup>12</sup>

Maar ter zake, ik was aan het uitleggen waarom kunstmatige intelligentie programma's ook in het biomedische domein, en toenemende mate, een sleutelrol zullen gaan vervullen. Wat nu, wanneer we die taalmodellen niet alleen vragen zouden kunnen stellen maar ook opdrachten uit zouden kunnen laten voeren. Bijvoorbeeld, schrijf een korte review over diabetische nefropathie en maak vervolgens daar een powerpoint presentatie van met 20 slides. Dat is wat kunstmatige generatieve intelligentie kan doen.

Wanneer we de conversatietaalmodellen zoals ChatGPT leren meerdere complexe taken te laten uitvoeren door logisch redeneren dan is er sprake van computer gemedieerde generatieve creativiteit! We leren ChatGPT een stukje code te laten schrijven waardoor het een application programming interface (API) kan invullen. Een API is simpelweg een module waardoor verschillende softwareprogramma's met elkaar kunnen communiceren en gegevens uitwisselen. Denkt u aan inlogcodes, gewenste eindpunten en hoe het gewenste resultaat moet worden opgeleverd. Zulke generatieve kunstmatige intelligentie

toepassingen zijn al voor diverse doelen ontwikkeld en zijn in staat programmeercodes te schrijven, muziek te componeren en kunstzinnige fantasie afbeeldingen te creëren na het invoeren van wat simpele steekwoorden. Probeer het maar eens, “beste DALL.E2 creër een afbeelding waarin het Academiegebouw is ingepakt zoals Christo dat gewoon was te doen” u zult verbaasd opkijken van het resultaat!

De ontwikkeling van al deze technologie platforms zullen op velerlei wijzen een enorme impact zullen gaan hebben op de uitoefening van de medische en biomedische wetenschap.

Al enige tijd is het duidelijk dat de Deep Learning modellen heel effectief zijn in beeld herkenning. In de in recente leidraad,<sup>13</sup> het alumni tijdschrift van onze Universiteit, legde hoogleraar neuroradiologie ons uit dat kunstmatige intelligentie nu al een effectief en tijdsbesparend hulpmiddel is bij zowel de analyse van medische beelden zoals röntgen foto's, MRI's en CT-scans, als bij het schrijven van gespreksverslagen. Natuurlijk, ik ben het eens met professor Menno Huisman die onlangs oerde in zijn afscheidsrede dat er voor ongesuperviseerde toepassingen van beeldanalyse in de kliniek, goed opgezette diagnostische studies nodig zijn die sensitiviteit en specificiteit te onderzoeken. En ook zullen gerandomiseerde studies moeten worden gedaan om het klinische nut van interventies in de dagelijkse praktijk vast te stellen. In dat kader is binnen het LUMC is in 2020 het Clinical AI Implementation and Research (CAIRE) Lab opgericht. Maar het potentieel is enorm en ik steun dan ook van harte de door onze raad van bestuur gemaakte keuze om data-gedreven gezondheidszorgen en kunstmatige intelligentie tot een van de speerpunten te benoemen in haar nieuwe strategie document.

De impact van kunstmatige generatieve intelligentie op de basale biomedische wetenschap is spectaculair. Ik noem u een paar voorbeelden van baanbrekende doorbraken. Het bedrijf DeepMind bewees in 2019 met het alphaStar programma dat kunstmatige intelligentie in staat was alle menselijke spelers

te verslaan in een uiterst complex, real-time strategiespel, genaamd StarCraft II. De kracht van deep learning was bewezen en het bedrijf was klaar voor de heilige graal van eiwitstructuur theoretici, het met de computer ophelderen van de drie dimensionale structuur van eiwitten. Waar in dit decade een gespecialiseerde onderzoeker 5 jaar voor nodig had lukte het programma in AlphaFold in één dag.<sup>14</sup> Vanaf 2020 heeft dit programma al duizenden eiwitstructuren opgehelderd.

Het bedrijf Generate:biomedicines rapporteerde vorig jaar in Nature over het programma Chroma, een generatief model voor het berekenen van eiwit ligand complexen.<sup>15</sup> Waar wij vroeger met phage display maanden en vele ronden van selectie én geluk nodig hadden om “single chain FAB antistof fragmenten” te isoleren tegen een gegeven antigeen kan dit programma, uit het niets, antistof structuren berekenen. In een interview vertelde mede-oprichter Geoffrey von Maltzahn onlangs dat om het Chroma programma concept te testen, hij zijn medewerkers had gevraagd een selectie te maken van de top tien therapeutisch antistoffen, gezamenlijk verantwoordelijk voor een jaarlijkse omzet van 50 miljard dollar, en uit het niets vergelijkbare antistoffen door het programma te laten ontwerpen tegen exact dezelfde epitopen, in dezelfde configuratie en liefst met een hoger affiniteit. Het lukte voor alle antistoffen in drie maanden!

Ik schets u het volgende toekomstbeeld.

Komt een man bij de dokter. “Dokter de Koning, wat fijn dat u op uw leeftijd nog steeds patiënten ziet”! Ik voel me de laatste tijd niet fit, moet vaak mijn bed uit om te plassen en heb altijd dorst. Dokter de Koning neemt bloed af en stuurt het door naar het klinisch chemisch laboratorium. Uit het bloedplasma volgen metabole en eiwit profielen en uit de witte bloedcellen wordt het RNA transcriptoom vastgesteld en opgeslagen in een onlinedatabase. Gezien zijn leeftijd wordt ook het chromosomale DNA van de patiënt opgestuurd omdat het standaard sequenzen van het genoom bij de geboorte pas recent is ingevoerd. In de software wordt de volgende prompt ingevoerd: “Please

identify pathology and suggest medication”. Het programma begint logisch na te denken. In stapjes, zo is het getraind. Eerst schijft het een kleine code die ervoor zorgt dat de gegevens van de patiënt worden ingevoerd in het AI-programma Gemini Digital Twins van de multinational AITIA bio. Het programma is getraind op basis van een overweldigende hoeveelheid genetische en moleculaire gegevens van patiënten over de hele wereld en gericht op het identificeren van causale mechanistische factoren. De informatie die terugkomt uit het programma is ondubbelzinnig, hoog glucose, laag insuline en veel andere metabolieten die geassocieerd zijn met een hyperglycemische conditie. De software prompt: “compare DNA limited analyses diabetes geneset”. Binnen enkele minuten komt een lijstje terug met genetische mutaties in de genen die geassocieerd zijn met diabetes. Hoogste score HNF-4 mutatie, potentieel autosomaal-dominant. Een bekende Mody (Maturity-Onset Diabetes of the Young) verantwoordelijk voor verminderde insuline afgifte door de beta cellen van de pancreas. Volgende prompt: suggest drug target. Terug naar het Digital Twin programma. “Ligate SUR-1 subunit Potassium ATP channel”. Terug naar het conversatie module van de het programma dat prompt: “Design ligand enter ligand designer pro”, een programma ontwikkeld door Isomorphic labs het bedrijf gestart door Sam Altman, nadat hij alphaFold had ontwikkeld. Een lijst met berekende synthetisch structuren komt terug samen met een lijst reeds beschikbare geneesmiddelen. Dokter de Koning weet genoeg, in sommige gevallen zijn de enige structuren nieuwe moleculen waar hij nog nooit van gehoord heeft en die geeft hij dan snel door aan het lab om te testen in laboratoriummodellen. In dit geval echter is het een ABC’tje, sulfonylureum staat in het lijstje, Gliclazide heette dat in 2024 geloof ik!

\*\*\*\*\*

## Onderwijs

Om al deze ontwikkelingen te kunnen volgen ben ik ben de afgelopen jaren een paar keer begonnen om te leren coderen.

Boeiend om te doen, maar omdat ik het niet dagelijks deed vergat ik de helft weer en besefte ik dat het voor de groep een stuk efficiënter zou zijn om een subsidieaanvraag in te dienen om een gespecialiseerde medewerker aan te kunnen nemen. De senior onderzoeker van vandaag kan voor het uitvoeren van top-onderzoek niet meer als een moderne Boerhave alle technieken beheersen en net als in het klinische domein moeten we zoeken naar samenwerkingen tussen verschillende expertises. Wel moet hij kunnen communiceren met alle disciplines en daarom vind ik het zo belangrijk dat in het BW-curriculum een opdracht waarbij coderen een rol speelt in ieder jaar terugkomt. Maar wellicht is het nog belangrijker onze toekomstige promovendi op te leiden als denkers en niet slechts als specialisten. Hoe kunnen fouten ontstaan, publicaties evalueren waarin onderzoekers door valkuilen verkeerde conclusies hebben getrokken, leren dat wetenschappelijke processen naast bevredigend ook valkuilen en onverwachte uitkomsten kunnen opleveren. Het academische vormings programma BAST waar ik aan heb mogen bijdragen lijkt me van toenemend belang de komende jaren. Voor specialisatie is er dan een toenemende rol voor de core faciliteiten.

En leid die kunstmatige generatieve intelligent louter tot zegeningen? Van vele kanten is er ook terughoudendheid er wordt gewaarschuwd over aspecten van veiligheid en privacy. Wat betekenen deze nieuwe capaciteiten voor de werkgelegenheid en de eerlijke verdeling in de samenleving? De ontwikkelingen gaan zo razendsnel dat zelfs de specialisten het niet kunnen voorspellen. Des te belangrijker dus om ook als faculteit de ontwikkelingen op de voet te volgen door er actief mee te blijven experimenteren en zodoende mee te kunnen doen aan de maatschappelijke dialoog.

\*\*\*\*\*

## Top-referente zorg en valorisatie

De ervaren bestuurders onder u zullen zich wellicht hebben afgevraagd, “die Zonneveld, die heeft in zijn carrière, en ook binnen het LUMC ook echt overal aan gewerkt!” Hebben we

niet zoiets als een specialistische hoog complexe ofwel top-referente zorg? Zorg die met name in Universitair Medische Centra kan worden uitgevoerd? Dr. Hidde Onstein, uitvoerend director van onze divisie hield het ons onlangs nog voor. Het uitvoeren van top-referente zorg binnen het LUMC is geen keuze maar zelfs in de wet vastgelegd.<sup>16</sup> Hoe meer we onze strategie, academische portfolio voor top-referente zorg en ons onderzoek synchroniseren, hoe meer mogelijkheden om te groeien. Nieuwsgierigheid gedreven onderzoek versus "wat heeft de patiënt eraan?"

Ik geef toe dat ik erg nieuwsgierig ben. Maar het is ook zo dat de diversiteit in de onderwerpen die je als zelfstandig ondernemende basale hoogleraar adopteert, zeker in een tijd van schaarste, in belangrijke mate wordt ingegeven door financiële prikkels! Als de hartstichting subsidies verstrekt voor onderzoek naar de man-vrouw verschillen bij hartfalen, heeft dat natuurlijk ook ergens wel met de nier te maken en schrijven, dat kunnen we! En je weet nooit van tevoren hoe nieuwsgierigheid gedreven onderzoek juist kan bijdragen aan de top-referente zorg. Een voorbeeld;

Sinds mijn allereerste endotheelcelkweken in het CLB weet ik dat deze cellen afkomstig van de binnen bekleding van onze bloedvaten een sterke morfologische verandering ondergaan wanneer je blootgesteld worden aan ontstekingsmediatoren. Van die stoffen die in het bloed verschijnen bij koorts bijvoorbeeld. Rudmer Postma in onze groep ontwikkelde een methode om met behulp van kunstmatige intelligentie gestuurde beeldanalyse die morfologische veranderingen heel precies in kaart te brengen. We kunnen nu met behulp van deze cellulaire sensoren en een klein beetje bloedplasma meten hoe sterk de mechanismen van ontsteking en afweer zijn geactiveerd bij patiënten. Nieuwe, maar dure medicamenteuze therapieën, die onze top-referente vasculitis patiënten krijgen om hun ontstekingsreactie te temperen zijn vaak bewezen effectief maar ook heel duur, tot wel tienduizend euro per infusie. Er is vaak heel weinig onderbouwing voor het stoppen van deze dure medicatie, in tegenstelling tot hoe effectief het starten of continueren

van de medicatie is. Met onze nieuwe bepaling kunnen we nauwkeurig volgen hoe actief de ontsteking van patiënten nog is en wellicht op een verantwoorde manier vaststellen dat het veilig is de dure medicatie eerder te stoppen en daardoor veel kosten te besparen.

Een nog duidelijker voorbeeld. Gedurende zo'n tien jaar onderzochten we het belang van post-transcriptionele regulatie voor het onderhoud en herstel van de vaatwand. In het bijzonder, en onder de bezielende leiding van Eric van der Veer en samen met promovendi Ruben de Bruin en Jurrien Prins, ging onze interesse uit naar de regulatie van splicing en RNA bindende eiwitten. We leerden innovatieve methoden om splicing te kunnen remmen en gestimuleerd door Ton Rabelink om onze specialistisch kennis te valoriseren in de kliniek, ontwikkelde Eric een methode om BK virusinfecties die onze niertransplantatie patiënten kunnen bedreigen te kunnen bestrijden. Onder andere met steun van de Nierstichting, het collecte geld wordt goed besteed dames en heren, konden we dit idee verder brengen en namen Eric, en later Jurrien de moedige stap om middels de startup Hybridize Therapeutics het idee naar de kliniek te brengen. Het ligt in de verwachting dat na de zomer een eerste fase 1 klinische trial zal worden gestart door het in Duitsland gevestigde AiCuris.<sup>17</sup>

\*\*\*\*\*

### Woord van dank

Allereerst dank ik de Raad van bestuur van het LUMC voor het vertrouwen dat zij de afgelopen twintig jaar in mij heeft gesteld. Ik denk daarbij in het bijzonder ook aan professor Pancras Hogendoorn bij wie wij altijd terecht konden komen. Ook wens ik via u professor Guchelaar de raad van bestuur en daarmee het LUMC en de hele LUMC personele familie allerbeste toe voor de toekomst. Het was mijn thuis de afgelopen 20 jaar.

Bij de opening van deze bijeenkomst hoorde u het prachtige orgelspel van organist Carel Cames van Batenburg en hij speelde

het nummer “time in a bottle” van Jim Croce. Mijn associatie met dit nummer is tweërlei. Wat heb ik een gezegende carrière gehad met zoveel fijne collega’s die ik heb mogen leren kennen. Helaas kan ook ik die tijd niet vasthouden in een flesje dat ik weer zou kunnen opentrekken wanneer ik die tijd opnieuw zou willen beleven. De tweede associatie is wat complexer. Jim Croce schreef dit nummer op de dag dat zijn vrouw hem vertelde in verwachting te zijn van zijn eerste kind. Tot dan toe had hij op de bonnettooi geleefd met allerlei baantjes en hier en daar optredens maar met weinig structuur in zijn leven. Het aanstaande vaderschap deed hem realiseren dat er nu serieus brood op de plank moest gaan komen en dat besef gaf hem de discipline zich definitief te committeren aan zijn muzikale carrière en hij zette zich aan de keukentafel en schreef in één keer het prachtige “time in a bottle”.

Na mijn kandidaatsexamen Biologie en in diezelfde tijd eind zeventiger jaren, had ik eenzelfde bewustwording. Na een nootiere “hakken over de sloot schoolcarrière” bedacht ik “straks moet ik zelf mijn broek ophalen, wellicht wordt het tijd om serieus te worden”. Ik zette meteen hoog in. Op uitnodiging van de Nederlandse Biochemie vereniging kwam in 1980 James D. Watson als spreker van het jaar een verhaal houden in Nederland. Professor Watson is de mede-uitvinder van de DNA-dubbelhelix, kreeg daarvoor in 1962 de Nobelprijs en is ongetwijfeld een van de aller beroemdste wetenschappers uit onze tijd. Hij bezocht ook de afdeling Biochemie hier aan de Wassenaarse weg om ook de jonge Leidse onderzoekers, en zelfs studenten, de kans te geven met hem te interacteren. Ik trok de stoute schoenen aan en wurmde me ongemerkt tussen de met de levende legende converserende stafleden. “Professor Watson, zijn er ook mogelijkheden om in uw laboratorium een stage te lopen?” vroeg ik hoopvol. Hij negeerde mij volkomen... Maar één persoon had mij wel gehoord. Hans Pannekoek, een van de meest getalenteerde medewerkers van de afdeling keek me lachend aan en zei “kom nou eerst maar even bij ons moleculaire biologie leren”. Hooggeleerde Pannekoek, jij legde het fundament voor de rest van mijn carrière en ik zal je daar altijd dankbaar voor blijven.

“Alles hangt met alles samen” en “van niets komt niets” zijn wijsheden waar ik mijn promovendi tot op het laatst mee heb gemotiveerd.

Hooggeleerde Rabelink, beste Ton, dank voor het vertrouwen dat je me hebt gegeven en de enorme vrijheid die je liet om eigenkeuzes te maken in het onderzoek. Jij bent een uniek voorbeeld van een *homo universalis* met talent zowel op het gebied van bestuur, kliniek als basale wetenschap. Bij ieder gesprek dat we voerde leerde ik iets en ook je steun bij onze valorisatieinspanningen waren onmisbaar. Ik ga onze interacties missen.

Mede stafleden van de afdeling Nefrologie, Joris, Marianne, Arnelle ik heb kunnen functioneren in een veilige en inspirerende omgeving en koester zonder uitzonderingen aan ieder van jullie slechts goede herinneringen. Hooggeleerde van Kooten, Cees, ik had me geen fijnere kamergenoot kunnen wensen. Beste Roel ik ben erg trots dat jij mijn plaats in de staf mag gaan invullen. Zij het van een afstand, zal ik met veel interesse en nieuwsgierigheid je wetenschappelijke avonturen blijven volgen.

Mijn dank aan alle promovendi, analisten, Annemarie, Jacques, Chris en alle postdocs met wie ik al die jaren heb mogen samenwerken. Eric, Janine, Hetty. Maar ook alle niet wetenschappelijke medewerkers van Jaco de Graaf tot Redouan, te veel om op te noemen!

Hayat, Rudmer, Jurrien, Edwin, Lois, Qiao, Juliette, Sophie, Kanchana het was een voorrecht jullie mede-te mogen begeleiden en ik zie uit naar de dag dat ook jullie je proefschrift mogen presenteren. Het komt goed!

En natuurlijk op de eerste rijen mijn dierbare familie en gezin. Het vangnet waardoor ik kon mijn evenwicht heb kunnen bewaren tot het eind, Dank!

Ik heb gezegd.

\*\*\*\*\*

## Noten

- 1 van Zonneveld, A. J., Veerman, H. & Pannekoek, H. Autonomous functions of structural domains on human tissue-type plasminogen activator. *Proc Natl Acad Sci U S A* **83**, 4670-4674, doi:10.1073/pnas.83.13.4670 (1986).
- 2 Horn, I. R. *et al.* Analysis of the binding of pro-urokinase and urokinase-plasminogen activator inhibitor-1 complex to the low density lipoprotein receptor-related protein using a Fab fragment selected from a phage-displayed Fab library. *J Biol Chem* **270**, 11770-11775, doi:10.1074/jbc.270.20.11770 (1995).
- 3 Lenting, P. J. *et al.* The light chain of factor VIII comprises a binding site for low density lipoprotein receptor-related protein. *J Biol Chem* **274**, 23734-23739, doi:10.1074/jbc.274.34.23734 (1999).
- 4 van Solingen, C. *et al.* Antagomir-mediated silencing of endothelial cell specific microRNA-126 impairs ischemia-induced angiogenesis. *J Cell Mol Med* **13**, 1577-1585, doi:10.1111/j.1582-4934.2008.00613.x (2009).
- 5 Bijkerk, R. *et al.* MicroRNA-132 controls water homeostasis through regulating MECP2-mediated vasopressin synthesis. *Am J Physiol Renal Physiol* **315**, F1129-F1138, doi:10.1152/ajprenal.00087.2018 (2018).
- 6 van Zonneveld, A. J. *et al.* MicroRNA-132 regulates salt-dependent steady-state renin levels in mice. *Commun Biol* **3**, 238, doi:10.1038/s42003-020-0967-4 (2020).
- 7 Bibliotheek. Ruimte die vandaag de dag vooral gebruikt wordt om even rustig te kunnen werken. .
- 8 van Zonneveld, A. J., Curriden, S. A. & Loskutoff, D. J. Type 1 plasminogen activator inhibitor gene: functional analysis and glucocorticoid regulation of its promoter. *Proc Natl Acad Sci U S A* **85**, 5525-5529, doi:10.1073/pnas.85.15.5525 (1988).
- 9 van Duinen, V. *et al.* Robust and Scalable Angiogenesis Assay of Perfused 3D Human iPSC-Derived Endothelium for Anti-Angiogenic Drug Screening. *Int J Mol Sci* **21**, doi:10.3390/ijms21134804 (2020).
- 10 Kidney interactive transcriptomics. An online analyzer for kidney single cell datasets. <https://humphreyslab.com/SingleCell/>.
- 11 Chollet, F. Deep learning with Python. *Manning Publications Co.* **www.manning.com** (2018).
- 12 Saul, J. B., D. Artificial Intelligence Is Booming—So Is Its Carbon Footprint. <https://www.bloomberg.com/news/articles/2023-03-09/how-much-energy-do-ai-and-chatgpt-use-no-one-knows-for-sure?leadSource=verify%20wall> (2023).
- 13 De computer als onvermoebare collega. *Leidraad*, 8-11 (2024).
- 14 Jumper, J. *et al.* Highly accurate protein structure prediction with AlphaFold. *Nature* **596**, 583-589, doi:10.1038/s41586-021-03819-2 (2021).
- 15 Ingraham, J. B. *et al.* Illuminating protein space with a programmable generative model. *Nature* **623**, 1070-1078, doi:10.1038/s41586-023-06728-8 (2023).
- 16 Zorgakkoord, Z. h. I. (<https://www.rijksoverheid.nl/onderwerpen/kwaliteit-van-de-zorg/integraal-zorgakkoord>).
- 17 . <https://www.aicuris.com/81n191/AiCuris-and-Hybridize-Therapeutics-enter-worldwide-license-agreement-of-up-to-%E2%82%AC100M-for-a-direct-acting-RNA-based-therapy-against-BK-Virus-htm>.









## PROF.DR. ANTON JAN VAN ZONNEVELD



- 1975-1982: Studie biologie (biochemie en moleculaire genetica) Universiteit Leiden (RUL)
- 1988: Promotie aan de Universiteit van Amsterdam op het proefschrift getiteld “structuur en functie van humaan weefsel-type plasminogeen activator” (Promotor Prof. Piet Borst, co-promotor H. Pannekoek).
- 1986-1988: Recipient van een “EMBO long term fellowship” voor onderzoek naar de regulatie van het plasminogen activator inhibitor type 1 gen in het “Research Institute of Scripps Clinic, California, USA” (Laboratorium dr. David Loskutoff).
- 1988-1993: Postdoctorale onderzoeker, Afdeling Moleculaire Biologie van het Centraal Laboratorium van de Bloedtransfusiedienst Amsterdam (CLB).
- 1993-1998: Fellow van de Koninklijke Academie van Wetenschappen, werkzaam in de afdeling Biochemie van het Academisch Medisch Centrum, Amsterdam (AMC). Onderzoeksonderwerp: “Identification of genes involved in atherosclerosis that are expressed by the endothelial cell”.
- 1998-2001: Managing director Cardiovascular Research Crucell Belgium NV.
- 2001-2003: Hoofd laboratorium voor Vasculaire Geneeskunde, Universitair Medisch Centrum Utrecht (UMCU).
- 2003-2004: Hoogleraar Experimentele Vasculaire Geneeskunde Universiteit van Utrecht (UMCU).
- 2004-2024: Hoogleraar Experimentele Vasculaire Geneeskunde afdeling Interne Geneeskunde, Leiden Universitair Medisch Centrum (LUMC).
- 2016-2024: Hoofd Eindhoven Laboratorium voor Vasculaire en Regeneratieve Geneeskunde, LUMC, Leiden.



Universiteit  
Leiden