Wie het kleine niet eert…

Vossiuspers UvA is een imprint van Amsterdam University Press.
Deze uitgave is totstandgekomen onder auspiciën van de Universiteit van Amsterdam.

Omslag: Colorscan, Voorhout
Opmaak: JAPES, Amsterdam
Foto omslag: Carmen Freudenthal, Amsterdam

ISBN 90 5629 282 X
© Vossiuspers UvA, Amsterdam, 2003

Alle rechten voorbehouden. Niets uit deze uitgave mag worden verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand, of openbaar gemaakt, in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch, door fotokopieën, opnamen of enige andere manier, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de uitgever.

Voorzover het maken van kopieën uit deze uitgave is toegestaan op grond van artikel 16B Auteurswet 1912 j° het Besluit van 20 juni 1974, St.b. 351, zoals gewijzigd bij het Besluit van 23 augustus 1985, St.b. 471 en artikel 17 Auteurswet 1912, dient men de daarvoor wettelijk verschuldigde vergoedingen te voldoen aan de Stichting Reprorecht (Postbus 882, 1180 AW Amstelveen). Voor het overnemen van gedeelte(n) uit deze uitgave in bloemlezingen, readers en andere compilatiewerken (artikel 16 Auteurswet 1912) dient men zich tot de uitgever te wenden.

Wie het kleine niet eert…

Rede

Uitgesproken bij de aanvaarding
van het ambt van hoogleraar
in de Medische Biochemie
aan de Universiteit van Amsterdam
op vrijdag 31 januari 2003

door

Hans Aerts

Vossiuspers UvA

Meneer de Rector Magnificus,
Mevrouw de Decaan,
Leden van de Raad van Bestuur van het AMC,
Zeer gewaardeerde toehoorders:

Een oratie is een van de zeldzame gelegenheden waarbij een wetenschapper persoonlijk het publiek kan informeren over een onderdeel van de wetenschapsbeoefening. Mijn leeropdracht, de Medische Biochemie, omvat het onderwijs in en het onderzoek aan biomoleculen in relatie tot ziekte en gezondheid. De medische biochemie beweegt zich rond het drielandenpunt van de geneeskunde, biologie en scheikunde. De biochemie is een relatief jonge, maar zeer ambitieuze discipline. Zij beperkt zich niet tot identificeren van biomoleculen, maar bestudeert ook hun onderlinge interacties en transities in een complex geheel zoals de cel of organisme dat in staat is zichzelf in stand te houden, te repliceren en op een wisselende omgeving te reageren. Een medisch biochemicus gelooft in een eenvoudig concept, namelijk dat kennis over biomoleculen helpt om ziekteprocessen beter te begrijpen, te herkennen en bij te sturen. Een dergelijke visie is niets nieuws onder de zon.

In het jaar 1703, bijna precies driehonderd jaar geleden, hield Herman Boerhaave een toespraak bij een vergelijkbare ceremonie aan de Leidse universiteit. De redevoering was getiteld *Het nut der mechanistische methode in de geneeskunde*. Zijn betoog bevatte de volgende zin. 'De scheikunde is derhalve volstrekt onmisbaar voor de medische wetenschap, daar zij haar de beschikking geeft over een uitgebreide reeks van waarnemingen en de beste waarnemingsmethoden aan de hand doet.' Samengebald in deze ene zin liggen de argumenten voor de medische biochemie. Een sterkere steunbetuiging voor zijn vakgebied kan een vers benoemde hoogleraar aan de medische faculteit zich amper wensen. Een meer illustere advocaat voor zijn discipline is evenmin te vinden. Boerhaave was reeds bij leven een absolute grootheid die studenten uit het verre buitenland aantrok. Hij wordt algemeen be-

schouwd als een van de grondleggers van de moderne geneeskunde. Door hem is de systematische waarneming van feiten en de logische redeneertrant de basis gaan vormen van de geneeskunde die destijds nog volledig verzand was in het geloof in bovennatuurlijke krachten. Wat bracht Boerhaave, de eerste propagandist voor *evidence-based medicine*, er nu toe om zo sterk zijn steun te betuigen aan de toepassing van scheikunde in de medische wetenschap? Zijn destijds revolutionaire visie laat zich verklaren uit het feit dat hij niet alleen als medicus, maar ook als chemicus bij de universiteit was aangesteld. Daarnaast vervulde hij ook nog eens de functie van professor in de botanie. Ongetwijfeld heeft juist deze combinatie van taken zijn visie op de toekomst van de geneeskunde gevormd.

De locatie, de Lutherse kerk, en de titel van deze rede, *Wie het kleine niet eert…* , wekt bij sommigen wellicht de indruk dat er drie eeuwen na Boerhaave nog steeds uitgebreid zendingswerk voor de biochemie nodig is. Gelukkig is dit niet meer het geval. De bekendheid van Nederlanders met biochemie is de laatste decennia enorm gegroeid. Een voorbeeld: in onze nieuwsjournaals wordt thans zonder veel uitleg gesproken over DNA, genetische eigenschappen, kloneren en enzymen. Zelfs in het NOS-jeugdjournaal gebeurt dit met slechts marginale toelichting. Begrippen en termen afkomstig uit de biochemie en biotechnologie behoren ondertussen tot de algemene woordenschat, zelfs van onze jongste jeugd. Cholesterol, onverzadigde vetzuren, ceramide, keratine, anti-oxidanten: het is een willekeurige greep uit biochemische begrippen die volop ingezet worden in de strijd om de gunst van de consument. De exacte functies en structuurformules van deze biomoleculen zijn zelfs voor de doorgewinterde biochemicus met moeite op te hoesten. Menig consument achter zijn karretje in de supermarkt is nog veel minder beslagen, maar valt niettemin met biochemische kreten te beïnvloeden in zijn koopgedrag. Klaarblijkelijk kent de consument dus in zijn onderbewustzijn allang een positieve waarde toe aan biochemie. Ook de honger naar biochemische wetenswaardigheden groeit gestaag bij de Nederlander. Wetenschapsbijlagen, zelfs sportpagina's, van dagbladen bevatten steeds vaker een sterk biochemisch getint artikel over spannende ontwikkelingen in de gezondheidszorg, biotechnologie of sport. Het is belangrijk om te constateren dat ook het taalgebruik van artsen een toenemend gehalte aan biochemisch jargon kent. De penetratie van biochemie in de dagelijkse en medische taal weerspiegelt natuurlijk een realiteit, de onomkeerbare invloed op de samenleving en vooral de gezondheidszorg. Biochemie wordt al lang niet meer exclusief bedreven binnen kleine specialistische afdelingen, maar ook volop toegepast

binnen andere disciplines in de geneeskunde. Dit bruikleen wordt vaak wel verhuld door de naam van een discipline te sieren met bijvoeglijke naamwoorden zoals 'moleculaire' of 'experimentele'. Bewust dan wel onbewust, u bent al lang op de hoogte van de importantie van biochemie; ik heb u daaraan slechts helpen herinneren. Laat ik nu de inhoudelijke argumenten voor mijn leeropdracht nog eens op een rij zetten.

Het universitaire onderzoek aan biomoleculen dient op de eerste plaats een weinig omstreden hoger doel, namelijk het verdiepen van onze kennis over levensprocessen – in minder stichtelijke taal, het bevredigt onze nieuwsgierigheid naar hoe het leven mechanistisch in elkaar steekt: een uiterst fascinerende en verslavende bezigheid, maar daarover straks meer. Onderzoek in de frontlinie van de biochemie is bovendien onmisbaar voor het enthousiasmeren van nieuwe generaties wetenschappers en artsen voor dit vakgebied en zijn toepassingen. Het maatschappelijke belang hiervan is evident: biochemische kennis en technieken zullen nog meer gaan bijdragen aan de economische bedrijvigheid en gezondheidszorg in ons land. Tot slot een ultiem argument voor de calculerende Nederlander. Fundamenteel onderzoek aan biomoleculen resulteert in heel tastbare zaken, zoals een betere gezondheid en een beter toekomstperspectief voor grote aantallen mensen. Een goed voorbeeld is de ontdekking en ontwikkeling van antibiotica waarmee vele infectieziekten voorlopig zijn ingedamd. Dit zal aanspreken; het gaat hierbij immers om bestrijding en preventie van volksziekten waarvan vroeger iedereen vrij willekeurig het slachtoffer kon worden. Dankzij onderzoek aan biomoleculen is het leven echt een stuk veiliger geworden. Het is niet moeilijk om medestanders en financiers te vinden voor medisch biochemisch onderzoek dat belooft te leiden tot een economisch verantwoorde bestrijding van een veelvoorkomende ziekte. Aan het slot van deze oratie wil ik u prikkelen door ook te pleiten voor biochemisch onderzoek aan zeldzame aangeboren afwijkingen. Allereerst zal ik u echter inwijden in de onderwereld, dat wil zeggen in de kleine wereld van cellen en de nog kleinere wereld van biomoleculen.

HANS AERTS

Cellen en biomoleculen: zichzelf vormende complexe systemen

Het onderwerp biomoleculen vergt niet alleen van de leek een aanzienlijke verbeeldingskracht. Laten we daarom beginnen met een wat vertrouwder object: de mens. Het menselijke lichaam blijkt opgebouwd te zijn uit ongeveer honderdduizend miljard cellen. Ieders lichaam wordt dus door veel meer cellen bevolkt dan er mensen op aarde zijn. De doorsnee van cellen ligt in de orde van slechts tientallen micrometers en hun gewicht bedraagt minder dan een miljardste gram. Ondanks deze minieme proporties zijn cellen niettemin de basiseenheden van het leven. Laten we nu verder afdalen naar het terrein van de biochemie, de wereld van de moleculen. Het is duidelijk geworden dat levende cellen talloze verschillende soorten moleculen bevatten die niet in de buitenwereld voorkomen. Het gaat om astronomische aantallen van verschillende moleculen, elk met een eigen chemische structuur, eigenschappen en functies. De levende cel heeft daarnaast een uniek vermogen: zij kan de eigen inhoud aan biomoleculen actief vormen en reguleren. Dit is het wezenlijke verschil met de dode materie en het meest intrigerende aspect van de levende cel.

Een zeer belangrijke klasse van biomoleculen vormen de eiwitten die meer dan de helft van de vaste stof van cellen uitmaken. Eiwitten vervullen talloze functies in levende cellen en organismen; in menig opzicht draaien onze levensprocessen om eiwitten. Als een geheugensteuntje voor de leek: eiwitten zijn opgebouwd als een kralenketting van aan elkaar verbonden aminozuren, een polypeptideketen. Slechts twintig verschillende aminozuren worden gebruikt voor de aanmaak van eiwitten. Toch is het aantal unieke kralenkettingen dat hiermee mogelijk is al snel gigantisch. De specifieke volgorde van aminozuren in een eiwit is van groot belang omdat deze bepalend is voor de driedimensionale vorm, de conformatie die het eiwit zal aannemen. Het vouwen van een polypeptideketen tot een specifieke vorm wordt veroorzaakt door het feit dat de verschillende aminozuurbestanddelen op basis van hun wisselende grootte en lading uiteenlopende interacties aangaan. Hierbij is sprake van een krachtenspel van onderlinge aantrekking en afstoting waarbij uiteindelijk het eiwit een stabiele vorm vindt. Een verandering in slechts één enkel aminozuur kan al een grote verandering in de vorm van het eiwit teweegbrengen, zoals deze animatie tracht te illustreren.

De exacte ruimtelijke vorm van een eiwit is van eminent belang want deze bepaalt in sterke mate de eigenschappen en functies. Ik zal u hiervan straks voorbeelden laten zien.

Eiwitten: kneedbare biomoleculen

Eiwitten zijn uiterst kneedbare moleculen. Omgevingsfactoren, zoals temperatuur, zuurgraad en ionsterkte, zijn van invloed op de vorm van een eiwit. De structuur van eiwitten kan ook nog eens actief veranderd worden door een scala van aminozuurmodificaties, additities van componenten en onderlinge interacties. Sommige van deze veranderingen in structuur zijn niet permanent maar dynamisch van aard. Bijvoorbeeld, de aanhechting en verwijdering van fosfaateenheden op een eiwitmolecuul kan herhaald optreden, waarbij telkens de eigenschappen van het eiwit veranderen.

Woensdag 2 april is het exact vijftig jaar geleden dat door Watson en Crick het dubbel-helix model voor DNA als erfelijkheidsdrager werd gepubliceerd. Gedurende slechts een halve eeuw is enorm veel duidelijk geworden over essentiële mechanismen van het leven. Onze erfelijke informatie blijkt in chromosomaal DNA gelegen te zijn. Het DNA bevat hoofdzakelijk directe instructies voor de aanmaak en de aminozuursamenstelling van eiwitten. Verstopt in een relatief simpele codering, de lineaire volgorde van een viertal nucleotide basen, ligt desalniettemin alle informatie voor een ingewikkeld organisme met zijn unieke eigenschappen – een verbluffend staaltje van vernuft en efficiëntie van het leven.

Het volledige DNA van een organisme wordt tegenwoordig het genoom genoemd. Het humane genoom, althans van een beperkt aantal individuen, is nu vrijwel in kaart gebracht. Slechts 2% van het genoom bevat genen, onderdelen die directe informatie bevatten voor de productie en aminozuursamenstelling van eiwitten; de functie van de resterende delen van het DNA is nog grotendeels onbekend. Sinds kort weten we dat het menselijke genoom slechts 30.000 tot 35.000 genen heeft; het aantal genen in het menselijke genoom blijkt niet veel groter te zijn dan dat in andere eukaryote organismen, amper vijf keer dat van een bakkersgist of twee keer dat van een fruitvlieg. Ook in de mens blijkt dus voor slechts een relatief kleine hoeveelheid eiwitten erfelijke informatie te zijn vastgelegd. Sommige wetenschappers waren onthutst over dit geringe aantal omdat het zo moeilijk te rijmen

lijkt met de enorme complexiteit van de mens. Die consternatie heeft me zeer verbaasd. Ik kan u geruststellen: het gaat hier om een schijnprobleem. Het zijn immers de eiwitten zelf die als een multiplier grotendeels gestalte geven aan de enorme verscheidenheid aan biomoleculen. Een fractie van de door het DNA gecodeerde eiwitten, slechts enkele duizenden, is namelijk tot iets zeer bijzonders in staat: de katalyse van chemische processen die resulteren in veranderingen in biomoleculen. Dergelijke eiwitten worden enzymen genoemd. Enzymen zijn de belangrijke katalysatormotoren van het leven. Het zijn de enzymen die de bouwstenen maken voor macromoleculen en die de veelvormige eiwitten, koolhydraten en vetten in cellen produceren en voortdurend veranderen. Kortom, met slechts een bescheiden aantal enzymen kan een enorme diversiteit aan biomoleculen worden geschapen. Aan specifieke biomoleculen kunnen wederom specifieke functies worden gekoppeld. Allerlei terugkoppelingen zijn hierbij mogelijk, zoals regulatie van enzymen door regulatie van genexpressie, compartimentalisatie, posttranslationele modificaties, gereguleerde degradatie en modulatie van enzymactiviteit.

Het cruciale belang van enzymen voor de levende cel wordt ondersteund door het feit dat de genetische informatie voor deze categorie van eiwitten buitengewoon sterk is geconserveerd tijdens de evolutie. Storende fouten in de genetische informatie voor enzymen worden meedogenloos afgestraft in de vorm van erfelijke aandoeningen. De aangeboren enzymdefecten maken een bovenproportioneel groot deel uit van de erfelijke afwijkingen die we thans kennen.

Enzym in actie

Aan de hand van enkele illustraties en een animatie zal ik u nu de eigenschappen van een enzym demonstreren. Ik heb hierbij gekozen voor een voorbeeld uit ons eigen onderzoek. Enige jaren geleden werd in ons laboratorium in (Gaucher) patiëntenmateriaal een interessant enzym ontdekt waarvan het bestaan in de mens en andere gewervelden nog onbekend was. Dit enzym is 'chitotriosidase' genoemd. Het heeft als functie om te knippen in natuurlijke polymeren van een N-acetylglucosamine suiker: het zogenaamde 'chitine'. Een bundel van deze polymeren vormt een zeer stevige, doch enigszins elastische streng. Chitine wordt volop als bouwmateriaal gebruikt in de natuur. Het is bijvoorbeeld een bestanddeel van het pantser van vele organismen zoals insecten, schaaldieren, kreeftachtigen en schimmels. Er is uitvoerig

biochemisch onderzoek verricht binnen onze groep, in het bijzonder door Rolf Boot. Hierbij is samengewerkt met de kristallografiegroep van Bauke Dijkstra in Groningen en, meer recent, met de onderzoeksgroep onder leiding van Daan van Aalten in Dundee. Dit alles heeft ertoe geleid dat we de opbouw van het eiwit en zijn werking nu vrij redelijk begrijpen.

U ziet zo dadelijk driedimensionale structuren die samen met de onderzoekers in Dundee gegenereerd zijn. Om zo ver te komen, is heel veel werk in ons laboratorium voorafgegaan. Een grote hoeveelheid enzym is hiertoe geproduceerd en minutieus gezuiverd. Vervolgens zijn hier kristallen van gemaakt en deze zijn geanalyseerd met Röntgen-diffractie. De hiermee verkregen data maken het mogelijk een driedimensionaal model van het eiwit te bouwen. Chitotriosidase ziet er in het realistische *spacefilling-model* in drie dimensies als volgt uit. Het eiwit is heel compact, maar er is een groeve omlijst met aromatische aminozuren, waarin het chitine polymeer precies past. Na binding van chitine op het enzym vindt er een reactie plaats: via een aantal tussenstappen, mogelijk gemaakt door opeenvolgende interacties met specifieke aminozuren, wordt uiteindelijk het polymeer gesplitst. In deze animatie kunt u dit proces in beweging zien. Terwijl u hiernaar kijkt, bent u getuige van een belangrijk fenomeen: het katalysatorprincipe. Het enzym versnelt een chemisch proces en kan telkens weer hergebruikt worden voor dezelfde functie. U ziet hier alles in slow motion vergeleken met de realiteit. In de reageerbuis kunnen we het enzym onder ideale omstandigheden aanzetten tot enorme snelheden van knippen, oplopend tot bijna 50.000 splitsingen per seconde, door slechts een enkel enzym molecuul (!). In biochemisch jargon wordt dan gesproken van een hoge activiteit.

Chitotriosidase is redelijk kieskeurig: het knipt met grote voorkeur chitine, maar het is ook in staat sommige zeer nauw verwante verbindingen van suiker te ontdoen, mits deze maar in de katalytische groeve van het enzym passen. Het enzym heeft ook het vermogen om suikerheden te plakken, maar de ingewikkelde details zal ik u besparen.

De nauwkeurige informatie over de dimensies van het enzym kan worden benut, in dit specifieke geval voor het ontwikkelen van nieuwe geneesmiddelen. Chitinases die in structuur zeer verwant zijn, zijn aanwezig in ziekteverwekkende organismen, zoals schimmels en parasieten. Hun enzymatische werking is vaak essentieel voor de overleving van de ziekteverwekker. Een nauwkeurige vergelijking van de driedimensionale vorm van het menselijke enzym en het verwante en-

zym uit een ziekteverwerker wijst op subtiele verschillen in het gebied rond de katalytische groeve. In Dundee wordt nu getracht heel gericht kleine moleculen te vinden die specifiek de katalytische groeve blokkeren van het enzym uit de ziekteverwekker, maar de nuttige werking van het menselijke enzym niet aantasten. Gehoopt wordt dat dit werk uiteindelijk zal leiden tot een nieuw geneesmiddel. In ons eigen laboratorium worden, in samenwerking met organisch chemici in Amsterdam en Leiden, vergelijkbare wegen bewandeld om nieuwe, therapeutisch interessante remmers te ontwikkelen voor andere enzymen waarin we geïnteresseerd zijn. Ook zijn we op zoek naar kleine moleculen die, na een verbinding te zijn aangegaan met een eiwit van onze interesse, de vorm hiervan subtiel verstoren en daarmee de eigenschappen van het eiwit bijsturen. De organisch chemici worden steeds knapper en zijn steeds beter in staat om moleculen op maat te maken, tot groot genoegen van de biochemici.

Er is een tweede reden om geïnteresseerd te zijn in de driedimensionale conformatie. Door onze onderzoeksgroep is aangetoond dat het enzym chitotriosidase zelf wellicht een therapeutische toepassing heeft. Het is namelijk in staat de kwalijke hyphale groei te remmen van levensbedreigende schimmels zoals *Candida albicans*. Na een contact met chitotriosidase barst de schimmel open bij zijn groeipunt. Het enzym heeft overigens weinig effect op de overige delen van de schimmeldraden of de eencellige gistvorm. Dit alles valt als volgt te verklaren. In zijn eencellige vorm beschikt *Candida albicans* over een indrukwekkend pantser dat is opgebouwd uit meerdere lagen van polymeren. Het chitine vormt de onderste laag en is niet toegankelijk voor het enzym chitotriosidase. Tijdens de hyphale groei is *Candida albicans* echter wel kwetsbaar want het groeipunt bevat dan uitsluitend chitine als bescherming. Er is sprake van een ware achilleshiel. Ook planten verweren zich met chitinases tegen schimmels. Inmiddels hebben we een tweede, nauw verwante, menselijk chitinase ontdekt dat vooral in de speekselklieren en maag wordt geproduceerd. Dit enzym is extreem ongevoelig voor proteases en koestert zich in zoutzuur. De twee, zeer nauw verwante menselijke chitinases worden nu wat betreft antifungale werking en in driedimensionale structuur met elkaar vergeleken.

Erfelijke defecten in afbraakenzymen

Aan het slot van mijn betoog wil ik stilstaan bij zeldzame aangeboren afwijkingen die veroorzaakt worden door defecten in afbraakenzymen. In onze cellen worden de meeste biomoleculen met enige regelmaat ververst. Deze continue verjongingskuur van macromoleculen draagt bij aan de relatief hoge leeftijd die sommige cellen weten te bereiken. De recycling van macromoleculen impliceert een voortdurende aanmaak alsook afbraak. Het afbreken van bestanddelen van cellen is intrinsiek een gevaarlijk proces. Het moet uiterst gecontroleerd verlopen omdat de cel anders fataal beschadigd zou kunnen worden. De oplossing voor dit dilemma is dat grootschalige fragmentatie van macromoleculen plaatsvindt in afzonderlijke compartimenten. Macromoleculen worden hier stapsgewijs gesplitst tot basiseenheden, zoals aminozuren, suikers en vetzuren. Deze worden vervolgens geëxporteerd naar het celsap en kunnen weer worden hergebruikt voor de aanmaak van nieuwe macromoleculen. De specifieke afbraakcompartimenten zijn ontdekt in de jaren vijftig in Leuven door de latere Nobelprijswinnaar Christian de Duve. Door hem zijn ze benoemd als lysosomen (lichamen van splitsing). Cellen bevatten enkele honderden van deze verteringslichaampjes. Elektronenmiscroscopie toont dat lysosomen omgeven zijn door een enkel membraan. Hun inhoud is sterk zuur en ze zijn rijk aan splitsende enzymen, de zogenaamde 'hydrolasen'. Lysosomen zijn uitgerust met slechts een zestigtal afbraakenzymen met elk een eigen specificiteit voor verbindingen die ze kunnen splitsten. Als collectief is dit beperkte aantal enzymen in staat om op efficiënte wijze vrijwel alle natuurlijke biomoleculen tot basiseenheden te fragmenteren. Een flink tekort, of een volledige deficiëntie in een lysosomaal afbraakenzym, kan leiden tot ophoping van bijbehorende substraten. Lichaamseigen verbindingen stapelen zich dan op in lysosomen. Dit manifesteert zich in een verstoord celgedrag en uit zich in klinische klachten. Gesproken wordt dan van een lysosomale stapelingsziekte. Er zijn al meer dan vijftig verschillende, erfelijke lysosomale stapelingsziekten bekend waarbij telkens verschillende genen zijn betrokken. Vooral defecten in lysosomale enzymen die suikers afsplitsen, komen veelvuldig voor. Binnen de Biochemie aan de Universiteit van Amsterdam wordt sinds het begin van jaren zeventig onderzoek gepleegd aan lysosomen, hun afbraakenzymen en de bijbehorende stapelingsziekten. De onderzoekslijn, gestart door Piet Borst, heeft onder de bezielende leiding van Joseph Tager internationaal aanzien verworven. Het onderzoek is na zijn emeritaat door mij gecontinueerd.

Ziekte van Gaucher

Gedurende de laatste twintig jaar is bij het Amsterdamse onderzoek veel aandacht uitgegaan naar de ziekte van Gaucher, een van de meest frequente lysosomale stapelingsziekten. Deze erfelijke aandoening is vernoemd naar de Franse arts Phillipe Gaucher, omwille van diens eerste beschrijving van het ziektebeeld in 1882. De meest voorkomende klinische uitingsvorm is de zogenaamde type 1 variant. Karakteristieke symptomen zijn hierbij de extreme vergroting van milt en lever (hepatosplenomegalie), anemie, thrombocytopenie, leukopenie en skeletafwijkingen. Ernstige neurologische afwijkingen treden er niet bij op. Dit is helaas wel het geval bij de zeldzame type 2 en 3 varianten. De ziekte van Gaucher is zeer variabel in klinische expressie, uiteenlopend van een al zeer ernstige ziekte tijdens de vroege kinderjaren met een sterk verminderde levensverwachting tot het vrijwel uitblijven van klachten tot op hoge leeftijd.

De moleculaire en genetische basis van de ziekte van Gaucher is de afgelopen decennia opgehelderd. Hieraan hebben ook Amsterdamse biochemici hun steentje bijgedragen. De activiteit van het lysosomale enzym glucocerebrosidase blijkt sterk verlaagd te zijn in Gaucher-patiënten door erfelijke abnormaliteiten in het bijbehorende gen. Kleine foutjes in de codering voor de aanmaak van het glucocerebrosidase-eiwit resulteren in productie van afwijkende enzym moleculen die hun werk niet naar behoren uitvoeren. Hierdoor treedt er een stapeling op van het lichaamseigen lipide glucosylceramide in lysosomen van weefselmacrofagen. Deze cellen transformeren hierbij in uiterlijk en gedrag. De abnormale stapelingscellen worden Gaucher-cellen genoemd.

Macrofagen, ook wel weinig flatteus aangeduid als 'vreetcellen', vervullen verschillende belangrijke functies in weefsels. Zij zijn in staat om ongewenste materialen te herkenen en te verteren. Ze hebben het vermogen om zeer adequaat te reageren op abnormaliteiten in weefsels en ook andere soorten cellen bij een gecoördineerde respons te betrekken. Ze beschikken hiertoe over sensoren en produceren signaalmoleculen voor omringende cellen. Naar schatting bevat ons lichaam, verspreid door alle weefsels, bijna een halve kilogram aan macrofagen en nauw verwante cellen. Zij vervullen dus een cruciale rol als plaatselijke opruimers en als controleurs en handhavers van de normale situatie. In het lichaam zijn de macrofagen min of meer het blauw op straat.

Een chronisch verstoord gedrag van ordehandhavers, zoals weefselmacrofagen, leidt tot een geweldige chaos en destructie. De vorming van Gaucher-cellen in een weefsel brengt een cascade op gang waarbij steeds meer vetstapelende macrofagen zich ter plekke vormen en schade aanrichten. Een belangrijk deel van ons biochemische onderzoek houdt zich bezig met de veranderingen die in macrofagen optreden wanneer deze geprikkeld worden, bijvoorbeeld door een lysosomale stapeling. Chronische ontsporing van macrofagen speelt namelijk een belangrijke rol bij vele ziekteprocessen. De ziekte van Gaucher kan dus in feite ook als een interessant onderzoeksmodel dienst doen voor andere aandoeningen.

Enzymtherapie en substraat reductie therapie

Bij de ziekte van Gaucher is het doelwit voor een therapeutische interventie helder, namelijk het verwijderen of voorkomen van de vetstapelende Gaucher-cel. De fundamentele kennis over het onderliggende defect heeft de weg geopend voor het ontwikkelen van een behandeling, de enzym suppletie therapie. In voor de leek meer begrijpelijke taal: het betreft het compenseren van het defect in Gaucher-patiënten door de herhaalde toediening van glucocerebrosidase. Van idee in het laboratorium naar toepassing in de kliniek deden zich natuurlijk wel aanzienlijk obstakels voor. Dankzij onderzoek bij academische groepen, waaronder ook onze eigen afdeling, en de betrokkenheid van het Amerikaanse bedrijf Genzyme was het uiteindelijk mogelijk om in redelijke hoeveelheden menselijk glucocerebrosidase schoon in handen te krijgen. Aanvankelijk werden hiervoor placenta's als bron gebruikt, tegenwoordig genetisch gemodificeerde cellen in grote kweekreactoren. Vervolgens is een biochemische oplossing gevonden om het enzym glucocerebrosidase na een intraveneuze toediening aan de patiënt op de gewenste bestemming te krijgen, te weten de lysosomen van macrofagen verspreid over allerlei weefsels – een formidabele uitdaging op het eerste oog. De natuur helpt ons hierbij gelukkig een handje. Er kan namelijk gebruik worden gemaakt van een natuurlijk opnamesysteem waarover macrofagen beschikken. Op het oppervlak van deze cellen bevindt zich namelijk een receptor die biomoleculen met een eindstandige mannose-eenheid herkent, bindt en via containertransport afvoert naar de lysosomen. Het industrieel geproduceerde glucocerebrosidase wordt daarom in de reageerbuis enigszins veranderd in de opmaak van zijn suikerketens. Met behulp van enzymen worden een aantal

eindstandige suikers stapsgewijs verwijderd, zodat er uitsluitend nog eindstandige mannose-eenheden resteren. Het aldus gemodificeerde enzym wordt na een intraveneuze toediening efficiënter afgevoerd naar lysosomen van weefselmacrofagen. Verdere verbetering hierin lijkt me trouwens nog best mogelijk.

Sinds 1990 bestaat er een effectieve enzymtherapie voor de type 1 variant van de ziekte van Gaucher beschikbaar. Bij deze therapie ontvangen patiënten op regelmatige basis (variërend van driemaal per week tot tweewekelijks) een infuus met glucocerebrosidase. De klinische respons is zonder overdrijving spectaculair te noemen. Zo vindt er een dramatische afname in de grootte van lever en milt plaats, een verbetering van hematologisch beeld en stabilisering van de botstructuur. De kwaliteit van leven en het toekomstperspectief van de patiënten wordt er geweldig door verbeterd. Een correctie in het beenmerg, een belangrijke haard van Gaucher-cellen, is ook aantoonbaar met behulp van een MRI-methode die in het AMC operationeel is gemaakt door Mario Maas en Erik Akkerman. Inmiddels worden wereldwijd meer dan 3000 patiënten succesvol met recombinant geproduceerd enzym behandeld. Er wordt relatief veel enzym toegediend en de kosten van behandeling zijn zeer hoog: in de Verenigde Staten gemiddeld meer dan 150.000 euro per patiënt per jaar. Dankzij de inspanningen van Carla Hollak en andere clinici in het AMC, de steun van de overheid en de medewerking van Gaucher-patiënten en hun vereniging, is er in Nederland een zeer aanzienlijke kostenbeheersing bereikt, overigens zonder dat dit ten koste is gegaan van de effectiviteit van behandeling. Door ons nieuw ontdekte serummarkers voor Gaucher-cellen worden internationaal gebruikt om de optimale enzymdosering te bepalen.

Onderzoek wordt ook verricht naar een alternatieve behandelingswijze voor de ziekte van Gaucher: de zogenaamde 'substraat reductie therapie'. Hierbij wordt getracht de verdere ophoping van glucosylceramide te verminderen door de aanmaak van dit lipide af te remmen. Dit oude concept is in 1994 nieuw leven ingeblazen door Francis Platt en Terry Butters, onderzoekers uit Oxford. Door hen was een geschikte remmer van het enzym dat verantwoordelijk is voor de aanmaak van glucosylceramide ontdekt. Het betreft hierbij een iminosuiker, genaamd 'butyldeoxynojirimycine'. In Amsterdam zaten we onafhankelijk min of meer op eenzelfde spoor. Binnen de afdeling Organische Chemie aan de UvA waren op mijn verzoek al vergelijkbare verbindingen gemaakt door Hermen Overkleeft, onder begeleiding van Uppendra Pandit en Gert Jan Koomen. Deze adamantaan bevattende verbindingen zijn bijna duizendvoudig superieure remmers van de glycolipide-aanmaak

en tonen bovendien andere gewenste eigenschapen. Aan enig fortuin heeft het ons ook destijds niet ontbroken.

Butyldeoxynojirimycine was al in een eerder stadium in de kliniek onderzocht voor andere doeleinden. Dit maakte het voor het bedrijf Oxford Glyco Sciences mogelijk om relatief snel een internationale klinische studie te starten waarin de waarde van deze verbinding voor behandeling van de ziekte van Gaucher werd bestudeerd. Evenals dat eerder het geval was met enzymtherapie, heeft de kliniek in het AMC hierbij de spits afgebeten in Europa. De studie heeft uitgewezen dat driedagelijkse orale toediening inderdaad gepaard gaat met een verbetering in klinische symptomen. De respons is wel minder snel en spectaculair vergeleken met enzymtherapie. Zeer onlangs is de behandeling met de iminosuiker butyldeoxynojirimycine (Zavesca) geregistreerd in Europa, zij het alleen voor patiënten die niet in staat zijn om met enzym behandeld te worden. Enzymtherapie is op dit moment nog steeds de eerst aangewezen behandeling.

Naast de hoge kosten die eraan verbonden zijn, kent enzymtherapie een tweede nadeel: grote moleculen zoals het enzym glucocerebrosidase zijn niet in staat de bloed-hersenbarrière te passeren. De fatale stapeling van glucosylceramide in patiënten die lijden aan zeer ernstige varianten van de ziekte van Gaucher kan dan ook niet door enzymtherapie worden vermeden; kleine iminosuikers kunnen dit in theorie wel. De toekomst zal moeten uitwijzen in hoeverre substraat reductie therapie de stapeling in hersenen inderdaad kan voorkomen. Ook zal duidelijk worden in hoeverre deze dienst kan doen als een substituut of aanvulling voor enzymtherapie van de ziekte van Gaucher en voor de behandeling van andere glucosfingolipide stapelingsziekten. Een grote studie met Gaucher-patiënten is onlangs gestart, onder auspiciën van de onafhankelijke Europese Gaucher Werkgroep, waarbij verschillende Europese centra data verzamelen over het natuurlijke beloop van de ziekte en de respons op therapieën. Preklinisch onderzoek vindt thans ook plaats aan andere iminosuikerverbindingen, waaronder de verbindingen die in Amsterdam zijn ontwikkeld. Interessante toepassingen hiervoor liggen niet alleen op het terrein van de lysosomale lipide stapelingsziekten, maar ook van de chronisch inflammatoire aandoeningen en eigenschappen van de huid.

Graag maak ik van de gelegenheid gebruik om te onderstrepen dat de spectaculaire ontwikkelingen op het terrein van de ziekte van Gaucher alleen maar mogelijk zijn geweest door een nauwe samenwerking van diverse partijen: de patiënten en hun familieleden, de klinische en fundamentele onderzoekers en de farmaceutische

industrie. Een belangrijke impuls in Nederland is uitgegaan van de Gaucher Vereniging Nederland, de landelijke patiëntenvereniging die haar 20-jarig lustrum dit jaar viert. De professoren Rob Goudsmit en Joseph Tager hebben aan de wieg gestaan van de productieve integratie van de Gaucher-kliniek en het laboratorium. De fakkel is nu slechts door Carla Hollak en mij overgenomen. De betrokken farmaceutische bedrijven hebben onze onafhankelijke positie altijd gerespecteerd en zeer constructief bijgedragen aan de ontwikkelingen.

Ziekte van Fabry

De aandacht in het laboratorium en de kliniek is nu ook gericht op de ziekte van Fabry; eenzelfde fascinatie heeft zich hierbij van ons meester gemaakt. De ziekte van Fabry is een verwante lysosomale glycosfingolipide stapelingsziekte die veroorzaakt wordt door een defect in een ander afbraakenzym, het lysosomale alfa-galactosidase A. In dit geval is er sprake van een x-chromosoom gebonden aandoening. De ziekte uit zich echter niet alleen bij mannen: een groot aantal vrouwelijke draagsters toont ook klachten, zij het in mildere vorm. De klinische symptomen worden in belangrijke mate veroorzaakt door extreme stapeling van het lipide globotriaosylceramide in endotheliale cellen. Meest prominent zijn een verstoorde nierfunctie en infarcten. Op basis van buitenlandse studies kan verwacht worden dat de ziekte van Fabry behoorlijk frequent voorkomt, maar zich vaak openbaart in een niet herkende vorm. Het biochemische onderzoek aan stapelingsziekten in Amsterdam is in de jaren zeventig van start gegaan met studies naar de ziekte van Fabry. De oorspronkelijke draad is nu dus weer volledig opgepakt, ook in de kliniek. Behandeling van de ziekte met een tweetal kostbare enzympreparaten is vrij recent in Europa goedgekeurd. Klinisch en fundamenteel onderzoek door Gabor Linthorst richt zich onder andere op een vergelijking van deze twee middelen. De samenwerking tussen verschillende disciplines in het AMC en samenspraak met de Nederlandse Fabry patiëntenvereniging is wederom van cruciaal belang. Evenals voor de ziekte van Gaucher is het AMC aangewezen als het landelijke centrum voor enzymtherapie en evaluatie.

Wat is goed?

De relatief hoge frequentie van lysosomale stapelingsziekten, zoals de ziekte van Gaucher en Fabry, roept vragen op. Ik wil dit illustreren aan de hand van een voorbeeld. De meeste Nederlandse Gaucher-patiënten tonen een afwijkend glucocerebrosidase met een bepaalde aminozuursubstitutie, N370S. Hierbij is het aminozuur asparagine op positie 370 vervangen door een serine in de 497 aminozuren lange eiwitketen. Dragerschap voor de aanmaak van dit abnormale enzym komt opvallend veel voor: maar liefst 1 op tot 15 individuen met Ashkenazi joodse voorouders is er drager van en 1 op de 50 tot 200 overige Europeanen. Het merendeel van de N370S-homozygoten ontwikkelt geen substantiële klachten. Waarnemingen bij identieke tweelingen suggereren dat ook niet-genetische factoren van belang kunnen zijn voor ziektemanifestatie bij N370S-homozygoten. Gedacht wordt dat hierbij infecties als een trigger zouden kunnen werken. Als gevolg van een ernstige infectie kan de afbraak van bloedcellen namelijk worden verhoogd, waardoor macrofagen meer belast worden met afbraak van glucosylceramide. Het ontstaan van een eerste haard aan Gaucher-cellen is dan het startpunt van een fatale cascade.

Verschillende studies hebben uitgewezen dat de N370S-mutatie pas zeer recent is geïntroduceerd, waarschijnlijk ergens tussen 500 en 700 na Christus. Dit suggereert dat er ook vrij recent een groot selectief voordeel aan verbonden moet zijn geweest. De gedachte gaat dan al snel uit naar een voordeel bij een infectie. We hebben inmiddels aanwijzingen dat het metabolisme van glycosfingolipiden inderdaad een belangrijke rol speelt bij het vermogen van macrofagen om adequaat te reageren op prikkels van buiten. Een nauwkeurige bestudering van macrofagen afkomstig uit dragers van de N370S-mutatie zal moeten uitwijzen of deze cellen op een uitzonderlijke wijze reageren op micro-organismen. De vraag kan dan eindelijk beantwoord worden of de N370S-glucocerebrosidasemutatie voor de mens louter nadelen kent. Het kan niet uitgesloten worden dat beperkte abnormaliteiten in glucocerebrosidase voordelen opleveren in het continue gevecht tegen pathogene organismen. De relatief hoge incidentie van de ziekte van Gaucher zou dan in hetzelfde licht bekeken moeten worden als taaislijmziekte en sikkelcelanemie.

‘Elk nadeel heb z’n voordeel’

‘Elk nadeel heb z’n voordeel’ is een van de vele filosofisch getinte uitspraken van Johan Cruijff. In naam en faam doet deze Amsterdammer bij zijn tijdgenoten niet onder voor Boerhaave. Mij is niet bekend of Cruijff voor zijn gevoel ook verstand heeft van medische biochemie, maar ik twijfel daar eigenlijk niet aan. Bestudering van de ziekte van Gaucher leert wederom dat er een diepere waarheid verborgen zit in het citaat. Als gevolg van de permanente aanwezigheid van grote hoeveelheden chronisch geactiveerde macrofagen voltrekken zich intrigerende veranderingen in het lichaam van Gaucher-patiënten. Sommige van die veranderingen zijn ronduit kwalijk en leiden tot ernstige symptomen. Andere veranderingen zijn wellicht heel anders van aard; het zijn mogelijk adaptaties aan de permanent abnormale situatie. Zo tonen Gaucher-patiënten hoge bloedbaanspiegels aan cytokines zonder dat de daarbij gebruikelijke beschadiging van de vaatwand optreedt. Ze lijken hiertegen een tolerantie te hebben verworven. Andere opmerkelijke zaken zijn hun zeer lage serum cholesterolspiegels, het sterk verhoogde verbruik van calorieën in rust en het lage gehalte aan adipocyten (reguliere vetcellen). Al deze afwijkingen normaliseren zich geleidelijk na een succesvolle behandeling van de ziekte met enzymtherapie.

Een belangrijk deel van ons onderzoek is gericht op het identificeren van de factoren die de genoemde abnormaliteiten veroorzaken. Unieke collecties van materialen van Gaucher-patiënten, verzameld tijdens het verloop en de correctie van ziekte, zijn hiertoe beschikbaar. Naar mijn overtuiging is dit een van de voornaamste uitdagingen die door de ziekte van Gaucher wordt geboden. Hierbij kan namelijk kennis verworven worden die benut zou kunnen worden voor andere ziektebeelden. Gedacht kan in dit geval worden aan obesitas en arteriosclerose. Een goed gedefinieerde abnormaliteit waarbij primair slechts een enkel celtype is betrokken, zoals de ziekte van Gaucher, kan informatie opleveren die relevant is voor moeilijk bestudeerbare, complexe multifactoriële aandoeningen.

Proteomics

In mijn rede heb ik blijk gegeven van mijn overtuiging dat kennis over biomoleculen van groot belang is. Dat geldt zeker ook voor de subklasse van eiwitten. De totale

constellatie van alle eiwitten wordt het 'proteoom' genoemd. Het proteoom van cellen is uiterst dynamisch en kan van minuut tot minuut veranderen in een respons op talloze signalen vanuit de cel en de buitenwereld. Met behulp van geavanceerde massaspectrometrische technieken is het tegenwoordig mogelijk een deel van het proteoom van cellen of lichaamsvloeistoffen in kaart te brengen. Sinds enige tijd is mijn persoonlijke aandacht gericht op dit terrein van de proteomics. De medewerking van deskundige massaspectrometristen, zoals Chris de Koster, en bioinformatici, zoals Antoine van Kampen, is hierbij van essentieel belang voor de biochemicus. Dankzij de samenwerking tussen het AMC en de faculteit der Natuurwetenschappen, Wiskunde en Informatica aan onze universiteit zijn uitstekende condities geschapen om de nieuwe mogelijkheden van proteomics-technologieën te benutten. In het bijzonder verwacht ik voor de kliniek belangrijke resultaten uit de collecties van materialen van patiënten die in het AMC zorgvuldig zijn verzameld. Nuttige markers voor het vervolgen van ziekte en de vroegdiagnostiek van afwijkingen kunnen hiermee bijvoorbeeld worden ontdekt. Er kunnen ook nieuwe inzichten mee verkregen worden over de oorzaak en het verloop van ziekten.

De mogelijkheden tot nieuwe ontdekkingen met proteomics lijken op papier onbeperkt. Uit mijn woorden ontstaat wellicht het beeld dat proteomics luilekkerland is. Enige relativering is daarom op zijn plaats. De bestaande massaspectrometrische technieken en ook de methoden om eiwitten van elkaar te scheiden hebben alle hun beperkingen. Er bestaat thans geen enkele methode waarmee alle eiwitten in één klap geanalyseerd kunnen worden. Vooral serummonsters zijn uiterst weerbarstig in het prijsgeven van hun eiwitgeheimen. Bovendien zijn de meeste van de huidige analyses duur, tijdrovend en geven deze slechts een beperkte informatie. Het is daarom zaak om vooral verstandig te werk te gaan met proteomics. Het meten omwille van het meten heeft weinig zin. Onderzoeksmaterialen en vraagstellingen moeten goed zijn om meten te kunnen laten resulteren in weten. Proteomics is nog steeds een echte intellectuele uitdaging, gelukkig maar. Slimme combinaties van biochemie, organische chemie en massaspectrometrie moeten worden bedacht en gerealiseerd om optimaal de gewenste informatie over eiwitten te krijgen. Samenwerking met collega's uit andere disciplines binnen onze universiteit en daarbuiten is hiervoor absoluut noodzakelijk.

Aandacht voor zeldzame erfelijke aandoeningen

Tijdens mijn betoog heb ik u een blik gegund in een hoekje van de keuken van de medische biochemie. Ik hoop u ervan te hebben overtuigd dat investeren in onderzoek aan zeldzame, aangeboren afwijkingen in de stofwisseling een groot rendement kan opleveren. Dit rendement wordt zichtbaar in verschillende fases: tijdens de eerste fase in een verbeterde diagnostiek en counseling en tijdens de tweede fase in het beschikbaar komen van effectieve therapie of preventie. Naar mijn mening is er ook een belangrijke derde fase, waarin kennis over fysiologische adaptaties wordt vertaald naar behandelingsmogelijkheden voor andere ziektebeelden.

Gelukkig preek ik hier min of meer voor eigen parochie. Binnen het AMC zijn de mogelijkheden geschapen om ook zeldzame aandoeningen te bestuderen. Het belang hiervan wordt onderkend. Dit kwam ook drie weken geleden tot uiting toen op deze plek een eredoctoraat werd verleend aan Cees Smit vanwege zijn verdiensten op het terrein van zeldzame aangeboren ziekten. Een positief signaal komt ook vanuit de industrie die, gestimuleerd door de weesgeneesmiddelenwetgeving, zijn interesse naar de zeldzame aandoeningen heeft verplaatst. De overheid wil ook haar steentje bijdragen, zoals blijkt uit de onlangs opgerichte Stuurgroep Weesgeneesmiddelen en de stimulering van economische bedrijvigheid op dit vlak. Helaas moet ik een diametraal tegenovergestelde trend constateren bij de mogelijkheden voor tweede geldstroomsubsidies voor fundamenteel onderzoek aan zeldzame afwijkingen. De groeiende tendens om subsidies te beperken tot grote netwerken en het vereisen van matching heeft een verlammende werking, vooral voor de jongere onderzoekers. Als optimist ga ik er maar van uit dat de betrokken instanties weer gaan leren *het kleine te eren*.

Dankwoord

Ik ben toe aan datgene waar u misschien al veel langer aan toe was: het dankwoord.

Allereerst gaat mijn dank uit naar het College van Bestuur van de Universiteit van Amsterdam voor mijn benoeming als hoogleraar in de Medische Biochemie. Oprecht wil ik de decaan van de faculteit, Louise Gunning, danken en ook de overige leden van de Raad van Bestuur van het AMC, Ed Broekhuizen en Ernest Briët; in dit verband wil ik ook graag Niek Urbanus noemen. Ik ben jullie erkentelijk voor

het in mij gestelde vertrouwen en de waardering voor mijn vakgebied. Het is plezierig om in een organisatie te werken waar de grote visie strookt met de eigen kijk. Een sterke afdeling Biochemie is onmisbaar voor de medische faculteit, en ik voel me aan jullie verplicht om hier mede zorg voor te dragen. De plezierige samenwerking met het bestuur en medewerkers van de divisie laboratoriumspecialismen en de AMR waardeer ik eveneens zeer. Hetzelfde geldt voor de wetenschappelijke adviesraad van het onderzoeksinstituut GEMO. Een speciaal woord van dank wil ik ook uitspreken richting de collega-leden en de secretaris van het voormalige dagelijks bestuur van het AmGC: het was een aangename samenwerking die me heeft geleerd dat humor en bestuur compatibel kunnen zijn. De collega's binnen het AMC waarmee ik regelmatig contact heb, wil ik danken; de interactie met andere disciplines is voor mij altijd zeer inspirerend. Speciale dank ben ik daarom ook verschuldigd aan afdelingen binnen onze bètafaculteit, in het bijzonder de massaspectrometrie en de organische chemie. Eveneens aan de organisch en klinisch chemici te Leiden en de kristallografen in Dundee en Groningen.

De medewerkers van MacroZyme en allen die betrokken zijn geweest bij de oprichting van het bedrijf dank ik voor hun inzet in dit kader. Ik leer veel van hun bedrijfsmatige aanpak. Ik hoop dat een aantal van onze vondsten dankzij hen ooit een toepassing zullen vinden.

De leden van de Gaucher en Fabry patiëntenverenigingen. De grote waarde die het persoonlijke contact met patiënten, familieleden en betrokken artsen op me heeft gehad, heb ik al geschilderd. Graag trek ik ook in de toekomst gezamenlijk met jullie op.

De leden van de enige ware Bioclub. Onze bijeenkomsten hebben me in hoge mate gevormd. Iedere buitenstaander zou verbaasd staan kijken bij het maandelijkse tafereel, maar het blijft voor mij als Benjamin een fantastische leerschool tot bescheidenheid.

De leden van de afdeling Biochemie verdienen bijzondere dank. Ik mag me gelukkig prijzen met zulke naaste collega's binnen de staf en daarbuiten. Het hoge niveau van het fundamentele onderzoek in alle hoeken van onze afdeling en het vele jonge, en iets minder jonge, talent zijn voor mij een geweldige stimulans. De saamhorigheid die tentoon wordt gespreid als het er echt op aankomt, zoals bij het verdelen van de sterk groeiende onderwijstaken, waardeer ik zeer. Als hoofd van de afdeling kan ik altijd weer blind vertrouwen op het kloppende hart van onze

organisatie: Romana Baas, Duco Zonneveld en Annette Opdam. Ik ben dankbaar dat jullie zo over me waken en bewonder jullie tolerantiegrens.

Een aparte plaats in mijn dankwoord wil ik inruimen voor hen die betrokken zijn of waren bij de onderzoeksgroep Lysosomen & Metabolisme. Het zijn veel te veel namen om hier te vermelden. De collega's binnen de radiologie, hematologie, kindergeneeskunde, genetica, endocrinologie en de speciale laboratoria: dank voor het delen van eenzelfde passie. Een speciaal woord ben ik verschuldigd aan Sonja van Weely. Als stille maar onontbeerlijke kracht heeft zij jarenlang het biochemische onderzoek aan de ziekte van Gaucher mee vormgegeven. Gelukkig kruisen onze wegen zich nog regelmatig. Een centrale rol in de samenwerking tussen de biochemie en kliniek van stapelingsziekten wordt ingenomen door Carla Hollak. Het verschil tussen de aanpak in de kliniek en het onderzoekslaboratorium is in de loop der jaren vervaagd. Artsen, verpleegkundigen en labmensen zijn gegroeid tot een vrij unieke, homogene groep. Grote waardering heb ik voor de wijze waarop je de kliniek hebt vorm geven en de promovendi coacht.

De leden van mijn directe onderzoeksgroep. Jullie zijn me echt allemaal even lief en ik ga bij deze gelegenheid geen aparte namen en verdiensten noemen want dan zou ik vast iemand tekortdoen. Onze club functioneert eigenlijk als een soort mierenkolonie. Alles beweegt door elkaar heen zonder ogenschijnlijk doel, maar aan het eind van de dag is de oogst toch keurig binnengehaald. Dit vergt inzet, zelfwerkzaamheid, aanpassingsvermogen en creativiteit, waarvoor mijn dank.

Mijn leermeesters. Allereerst wil ik Ed de Haan danken. Jij was een lichtend voorbeeld van goed onderwijs en degelijk bestuur. Ik dank je voor de wijze lessen en de perfecte manier waarop je diverse zaken hebt overgedragen. Fred Meijer, jouw ware passie voor biochemisch onderzoek en het experiment heeft iets aanstekelijks en jouw kennis van het metabolisme is onmisbaar. Rob Goudsmit wil ik speciaal danken: naast Joseph Tager beschouw ik hem als mijn belangrijkste leermeester. Jouw lessen lagen en liggen niet op het terrein van de biochemie maar vooral op het menselijke vlak. De warme belangstelling voor allerlei zaken doet altijd weer deugd. Dank ben ik ook verschuldigd voor de belangrijke bijdrage aan de EWGGD en Gaucher Stichting. Als laatste maar niet minste leermeester wil ik Joseph Tager danken. Ik ben er buitengewoon trots op dat jij me vertrouwd hebt gemaakt met de biochemie en dat ik een deel van je werk heb mogen voortzetten. De noodzaak tot Joseph-punten en het belang van pH zit er bij mij ingebakken. Ik hoop dat ik ook wat

betreft andere zaken een graantje heb meegepikt. Gelukkig kan ik nog steeds bij jou om allerlei advies terecht.

Mijn ouders. Ik ben ontzettend rijk dat ik jullie hier mag toespreken. Het is natuurlijk letterlijk en figuurlijk uitsluitend aan jullie tweeën te danken dat ik hier nu sta. Een fantastische jeugd in de witte stad Thorn en ons verdere intensieve contact heeft me mede tot hier gebracht. In mijn persoon is de dominante eigenschap van moederszijde voor muziek en de dominante eigenschap van vaderszijde voor organiseren volledig verloren gegaan. Dat zal jullie wel wat teleurstellen. Denk maar dat ik hier bezig ben met het zoeken naar harmonie in biomoleculen, in plaats van muzieknoten.

Mijn innigste dank heb ik tot het laatst bewaard. Camiel, Vincent en Jerom, mijn levende modellen van brokkenmakers op grote schaal. Ik beloof dat ik jullie nooit meer zal vragen om met koperdraad het driedimensionale model van chitotriosidase voor me na te bouwen. Ofschoon het eindproduct te wensen overliet, dank ik jullie toch voor de poging. Marly, mijn veel te lieve vrouw, ik weet dat jij nu maar één ding wil horen en dat zijn drie woorden…

Ik heb gezegd.

Literatuur

1. Paweletz, N. 2001. *Birth of the life sciences in The Netherlands and Belgium.* Nature Reviews Mol.Cell.Biol. 2: 857-863.
2. De Duve, C. 1984. *A guided tour of the living cell.* Scientific American Books, Freeman, New York.
3. Hollak, C.E.M., Weely, S. van, Oers, M.H.J. van & Aerts, J.M.F.G. 1994. *Elevated plasma chitotriosidase: a novel biochemical hallmark of Gaucher disease.* J.Clin.Invest. 93: 1288-1292.
4. Boot, R.G., Renkema, G.H., Verhoek, M., Strijland, A., Bliek, J., Meulemeester, T.M. de, Mannens, M.M.A.M. & Aerts, J.M.F.G. 1998. *The human chitotriosidase gene. Nature of inherited enzyme deficiency.* J.Biol.Chem. 273: 25680-25685.
5. Boot, R.G., Blommaart, E.F., Swart, E., Ghauharali-van der Vlugt, K., Bijl, N., Moe, C., Place, A. & Aerts, J.M. 2001. *Identification of a novel acidic mammalian chitinase distinct from chitotriosidase.* J.Biol.Chem. 276: 6770-6778.
6. Fusetti, F., Moeller, H.von, Houston, D., Rozeboom, H.J., Dijkstra, B.W., Boot, R.G., Aerts, J.M. & Aalten, D.M. van 2002. *Structure of human chitotriosidase. Implications for specific inhibitor design and function of mammalian chitinase-like lectins.* J.Biol.Chem. 277: 25537-25544.
7. Aerts, J.M.F.G., Weely, S. van, Boot, R., Hollak, C.E.M. & Tager, J.M. 1993. *The pathogenesis of lysosomal storage disorders as illustrated by Gaucher disease.* J.Inher.Met.Dis. 16: 288-291.
8. Hollak, C.E.M., Aerts, J.M.F.G., Goudsmit, R., Phoa, S.S.K.S., Ek, M., Weely, S.van, Borne, A.E.G.Kr. von dem & Oers, M.H.J. van (1995) *Individualised low-dose alglucerase therapy for type 1 Gaucher's disease.* Lancet 345: 1474-1478.
9. Weely, S. van, Berg, M. van de, Barranger, J.A., Sa Miranda, M.C., Tager, J.M. & Aerts, J.M.F.G. 1993. *Role of intralysosomal pH in determining the cell-type specific residual activity in type I Gaucher disease.* J.Clin.Invest. 91: 1167-1175.
10. Maaswinkel-Plooij, P., Hollak, C., Eijsden-Plaisier, M.van, Prins, M., Aerts, J.M. & Poll, R. 2000. *The natural course of Gaucher disease in The Netherlands: implications for monitoring of disease manifestations.* J.Inher.Met.Dis. 23: 77-82.
11. Hollak, C.E.M., Maas, M. & Aerts, J.M. 2001. *Clinically relevant therapeutic endpoints in type 1 Gaucher disease.* J.Inher.Met.Dis.24, suppl. 2, 97-105.
12. Cox, T., Lachmann, R., Hollak, C., Aerts, J.M., Weely, S. van, Hrebicek, M., Platt, F., Butters,T., Dwek, R., Moyses, C., Gow, I., Elstein, D. & Zimran, A. 2000. *Novel oral treatment of Gaucher's disease with N-butyldeoxynojirimycin (OGT918) to decrease substrate biosynthesis.* Lancet 355: 1481-1485.

13. Overkleeft, H.S., Renkema, G.H., Neele, J., Vianello, P., Hung, I.D., Strijland, A., Burg, A. van der, Koomen, G.J., Pandit, U.K. & Aerts, J.M.F.G. 1998. *Generation of specific deoxynojirimycin-type inhibitors of the non-lysosomal glucosylceramidase.* J.Biol.Chem.273: 26522-26527.
14. Linthorst, G.E., Hollak, C.E., Bosman, D.K., Heymans, H.S. & Aerts J.M. 2000. *Fabry's disease: towards a treatment.* Ned.Tijdschr.Geneeskd.144: 2391-2395.
15. Blom, D., Linthorst, G.E., Speijer, D., Donker-Koopman, W.E., Strijland, A. & Aerts, J.M.F.G. 2003. *Recombinant enzyme therapy of Fabry disease. Absence of editing of alpha-Galactosidase A mRNA.* Am.J.Hum.Genet. 72: 23-31.