



UMC Utrecht

Hartcollectief

Prof. Dr. Joost P. G. Sluiter

Hartcollectief

Inaugurele rede uitgesproken bij de aanvaarding
van de leerstoel Cellular and Translational Cardiologie
aan de Faculteit der Geneeskunde
van de Universiteit Utrecht

Op 16 Februari 2018

Door Prof. Dr. Joost P. G. Sluijter

Hartcollectief

Onvoorwaardelijke samenwerking is niet alleen cruciaal voor cellen om goed te functioneren in orgaansystemen, maar zeker ook voor individuen in interdisciplinaire vakgebieden in de wetenschap om tot betere innovaties te komen.



Contents

Voorwoord	5
Het hart als orgaan	7
De hartspiercellen	9
Aderverkalking en myocard infarct	10
Hartfalen	11
Regeneratie	12
Hartregeneratie	13
Stamceltherapie	14
Intermezzo	16
Bouwen van de hartspier	19
TECHNOBEAT - Tools and Technologies for Breakthrough in Heart Therapies	21
Geïnduceerde pluripotentie	22
Stamcelblaasjes	24
Extracellular Vesicle Induced Cardiac Repair - EVICARE	26
Sturen van het hartcollectief	28
Cardiomyocyte deling	29
Auto-immuunreactie	30
Proefdiervrij	31
Kansen voor de toekomst	33
Wetenschappelijke investeringen	35
Afsluiting	37
Dankwoord	39

*Mijnheer de Rector Magnificus
Geachte Leden van de Raad van Bestuur,
Zeer gewaardeerde collega's, vrienden, en familie,
Dear colleagues and friends,
Waarde toehoorders,*

Voorwoord

Waarom doet iemand wat hij kan of kan hij wat hij doet? Hoe maken wij onze keuzes? Dit lijkt geen start van een oratie van een leerstoel Cardiologie. Misschien meer voor de sociale psychologie over hoe mensen keuzes maken¹, maar niets is minder waar.



10 December 1995, man van 45 jaar is aan het volleyballen en krijgt pijn op zijn borst met uitstraling naar zijn linkerarm, gecombineerd met zweetaanvallen en het gevoel van onwel worden. Op zijn eigen verzoek wordt hij naar huis gebracht waar hij bij thuiskomst op de bank gaat liggen en buiten bewustzijn raakt. Gelukkig zijn de huisarts en vooral mijn toekomstige vrouw, als verpleegkundige in opleiding, in de buurt. Zij geven hartmassage en bij aankomst van de ambulance wordt het hartritme snel hersteld.

– Voor de Cardiologen onder u: dit was een klassiek geval van een groot voorwandinfarct na een coronaire occlusie met als gevolg ventrikelfibrilleren door een re-entry fenomeen. –

Voor mij, toen een 18-jarige student Medische Biologie aan de Universiteit Utrecht, was dit voorval op een zondagochtend ruim 20 jaar geleden bepalend voor belangrijke keuzes in mijn leven. Mijn vader kreeg namelijk uit het niets een groot infarct waardoor ons leven op zijn kop kwam te staan. Als jonge student wilde ik de fitnesses snappen en mijn familie daarbij helpen waar ik kon.

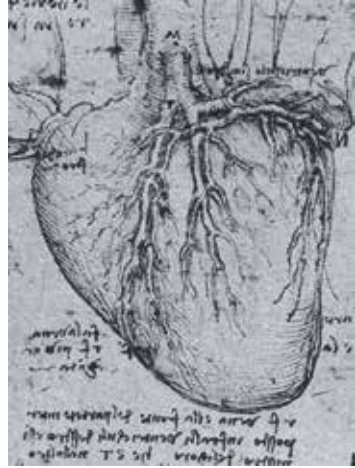
Mijn voorkeur en keuze voor het cardiovasculaire vakgebied was ontstaan; ik nam een afslag links op mijn pad van keuzes. Met – vandaag – dit ultieme, unieke moment van mijn oratie als voorlopig hoogtepunt, waarin ik u mijn passie voor dit unieke orgaan, het hart, zal proberen over te brengen.

Het hartprobleem dat mijn vader heeft ondergaan, was redelijk standaard. Zo ook zijn medische behandeling. Gelukkig is er tegenwoordig steeds meer persoonlijke aandacht voor de individuele patiënt, zijn specifieke problemen en zijn angsten. We zien nu ook steeds duidelijker de voordelen van een individuele behandeling boven zomaar een standaard aanpak. We komen erachter dat niet alleen de individuele aanpak, maar ook de processen in het zieke hart juist een meer persoonlijke aanpak noodzakelijk maken.

De individualisering van de behandeling van de patiënt is een groot goed, maar ik kijk enigszins anders aan tegen de wetenschappelijke benadering van problemen die patiënten hebben of ondergaan. Ik vind juist dat het collectief van individuen die op de een of andere manier betrokken zijn bij de (mogelijke) behandeling van een patiënt zorgt voor daadkracht, slagkracht, inspiratie en de noodzakelijke wetenschappelijke vernieuwingen voor grote doorbraken. Dit – wat ik noem – “hartcollectief” van onderzoekers, artsen, technische specialisten en lab-analisten is een voorwaarde om doorbraken echt te forceren en van betekenis te kunnen zijn. In deze oratie zal ik u proberen uit te leggen dat individuele talenten enorm waardevol zijn, maar juist waardeloos als deze talenten niet collectief gekoppeld zijn. De titel van mijn leerstoel, Cellulaire en translationele cardiologie, dekt dan ook twee ladingen: enerzijds de aandacht die we voor het individu, de cel, moeten hebben, waarbij anderzijds de integratie en vertaling (translatie) voor het hele orgaan, het hartcollectief, essentieel is.

Het hart als orgaan

Hoewel de Griekse arts Hippocrates als eerste onderzoek deed naar ziektebeelden van het hart, was Leonardo da Vinci de eerste die in zijn “Manuscript G” aangaf dat het hart een spier is. En dat het niet twee, maar vier kamers telt. Bovendien constateerde hij – terecht – dat de actieve beweging van het hart niet de expansie, maar juist de contractie was, de fase van de systole.² Het hart, het is zo’n simpel maar tegelijkertijd zo’n complex collectief.



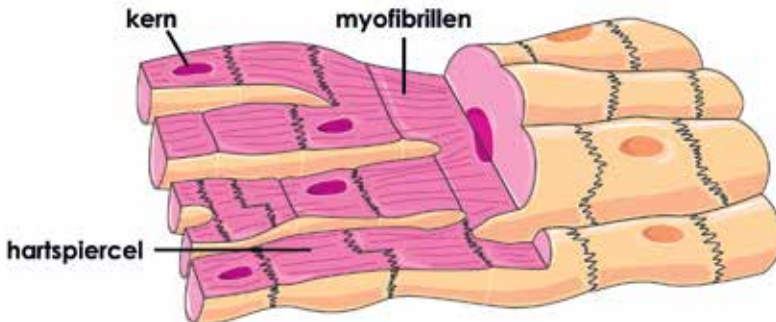
Een holle spier die ons bloed met ongeveer 4-5 liter per minuut rondpompt. Een simpele functie die zo veel gecoördineerde en gestructureerde details kent, dat het een klein wonder is dat het zo vaak zo lang goed gaat. Het hart vult zich met bloed, trekt daarna samen om vervolgens alle organen en spieren van bloed te voorzien. En dit 100.000 keer per dag: simpel, maar bijna onvoorstelbaar. Deze actie vergt een goede coördinatie van samenspel en samentrekken. De hartspier is een metabool zeer actief orgaan, wat betekent dat er een goede bloedvoorziening aangelegd moet zijn voor deze hartspier om te kunnen voldoen aan de nodige zuurstof- en energieniveaus in de kloppende hartspiercellen. Een verstoring in deze strak gecoördineerde acties heeft verstrekkende gevolgen met mogelijk levensbedreigende consequenties.

Onze organen zijn opgebouwd uit een collectief van kleine eenheden die we cellen noemen. Dit zijn de kleinste complexe zelfsturende eenheden in ons lijf. Je kunt deze cellen zien als kleine bouwstenen van het lijf zoals we ze ook van LEGO kennen. Organen, zoals het hart, zijn echter niet zo simpel opgebouwd als het inklikken van simpele lego-

blokken. Inzichten in de opbouw van het hart en zijn functioneren hebben eenzelfde weg bewandeld als de LEGO-revolutie: vroeger was een brandweerauto simpel opgebouwd, maar dat ziet er tegenwoordig erg amateuristisch uit (hè Thijs). De complexiteit van deze simpele holle spier is ook vele maler groter dan we ons ooit hebben kunnen voorstellen. Als we nu goed gaan kijken naar onze LEGO-blokken, de cellen, dan zien we **een groot wonder**.

De hartspiercellen

Elke individuele cel is opgebouwd uit kleine onderdelen die we organellen noemen. Dit zijn de verschillende hulporganen die een cel bevat en waarmee de cel de eigenschappen binnen zijn muren heeft om te registreren en te reageren op zijn omgeving. Een belangrijke plek is de “kern”, de nucleus, waarbinnen al onze genetische informatie ligt opgeslagen op ons DNA. De myofibrillen zijn de structuren in de hartspiercellen die ervoor zorgen dat ze kunnen samentrekken. Hiermee creëren ze een kracht waarmee het bloed rondgepompt kan worden. Dit proces van samentrekken kost veel energie, en die energie wordt verzorgd door de energieproducerende mitochondriën. Deze organellen functioneren als de verbrandingsmotoren van onze cel. Onze kloppende hartspiercellen zitten hiermee vol om maar genoeg energie te krijgen om samen te kunnen trekken. Voor dat samentrekken hebben onze hartspiercellen niet alleen de brandstoffen nodig, maar ook een grote hoeveelheid zuurstof. Hiermee wordt direct duidelijk waarom we een groot probleem hebben als er een verstoorde toevoer van voedingsstoffen en zuurstof voor de hartspier optreedt. Immers, hiermee ontstaat een tekort aan energie voor de pompkracht van het hart.

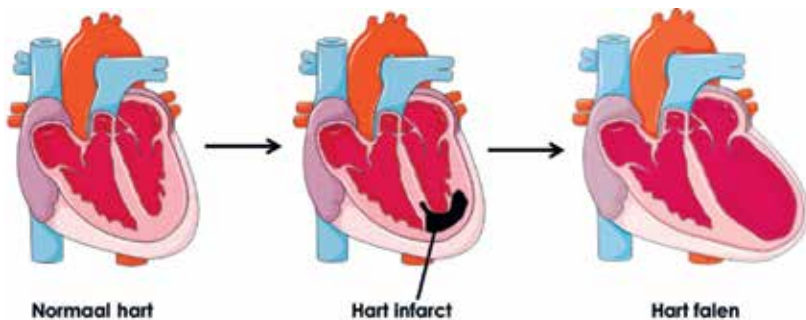


Aderverkalking en myocard infarct

Tijdens mijn eerste stages en gedurende mijn promotieonderzoek in het Experimentele Cardiologie laboratorium van Prof Cees Borst binnen het UMC in Utrecht en onder de bezielende leiding van Prof Dominique de Klein en Prof Gerard Pasterkamp heb ik me verdiept in het ontstaan van aderverkalking. Deze ziekte, waarbij bloedvaten langzaam zodanig vernauwen dat dit leidt tot de verstoorde aanvoer van voedingsstoffen en zuurstof, neemt nog steeds toe binnen de wereldpopulatie. De bloedvaten zijn gelukkig goed in staat om zich lange tijd aan te passen aan de groeiende ziekte binnen hun grenzen. Deze remodelering van vaten zorgt ervoor dat er aanvankelijk voldoende ruimte voor bloeddoofer blijft, maar de integriteit van de vaten wordt aangetast en veroorzaakt uiteindelijk een occlusie van de bloeddoofer. Binnen verschillende onderzoeksprogramma's van de Experimentele Cardiologie en het lab van Klinische Chemie en Haematologie wordt nog steeds naarstig gezocht naar betere bloedmarkeringen die het ontstaan en verergeren van dit proces kunnen weergeven. Immers, het dichtslippen van vaten van het hart kan leiden tot een onherstelbare schade aan het hart, het zogenaamde hartinfarct, waarbij een deel van de hartspier afsterft. Een grote vraag die nog te beantwoorden blijft, is waarom symptomen en kenmerken tussen mannen en vrouwen bijvoorbeeld zo verschillend zijn. Immers, mannen hebben vaker last van problemen in de grote vaten van het hart, terwijl vrouwen juist problemen ondervinden in de kleinere. Een probleem dat Dr Hester den Ruijter binnen onze lab muren probeert te snappen en waarbij ik in de komende jaren hoop te kunnen bijdragen in belangrijke ontdekkingen waarom dit gebeurt, wat er vervolgens gebeurt in de hartspiercel, en wat we eraan kunnen doen.

Hartfalen

Door een sterk hartcollectief en zeer goede ontwikkelingen op het gebied van dotteren en medicatie zijn prachtige resultaten behaald, waardoor minder mensen overlijden aan een acuut hartinfarct. Dit geldt zowel voor mannen als vrouwen. Helaas hebben deze prachtige resultaten ook een keerzijde. 1 op de 4 mensen die een hartinfarct heeft door gemaakt, zal binnen 5 jaar hartfalen ontwikkelen. Dit is een chronische aandoening van de hartspier waardoor deze niet meer in de bloedbehoefte kan voorzien. Helaas zijn er voor deze hartaandoening bijna geen behandelmethodes. Met medicijnen kunnen we de ontwikkeling naar hartfalen wel afremmen, maar niet voorkomen. De enige behandelingsopties zijn een steunhart, wat vaak slechts een tijdelijke oplossing is, of een harttransplantatie, die slechts voor enkelen beschikbaar is. Daarom zien we het aantal sterfgevallen van hartfalen ook drastisch toenemen. Maar hoe zit het dan met het herstel van het hart na een schade door bijvoorbeeld een infarct? **Kan het hart zichzelf dan niet herstellen?**



Regeneratie

Veel organen en weefsels kunnen zich erg goed herstellen nadat ze beschadigd zijn geraakt. Dit noemen we ook wel regeneratie. Als we onszelf snijden in onze vinger, is er binnen een paar dagen al een mooi herstel te zien. En na enkele weken kunnen we vaak niet eens meer achterhalen waar de wond heeft gezeten. Na het verrekken van een spier in onze benen bij bijvoorbeeld het volleyballen, vindt er herstel plaats tijdens een rustige periode en kunnen we na korte tijd weer actief deelnemen. Maar ook organen hebben een herstelcapaciteit. Zo kennen we het verhaal van Prometheus, een figuur uit de Griekse mythologie, die het vuur bij de Olympische goden stal en het schonk aan de mensen. Prometheus werd hiervoor gestraft door Zeus, de Griekse oppergod. Hij werd aan de bergketen Kaukasus gekluisterd, waar adelaar Ethon elke dag zijn lever kwam opeten.

Elke nacht groeide de lever echter weer aan; die regeneerde. We kennen de lever nog steeds als een orgaan dat zich erg goed zelf kan herstellen. Zelfs na het verwijderen van enkele lobben groeit hij opnieuw uit door het delen van de overgebleven levercellen, de hepatocyten. Bij het delen van de cellen ontstaat er van een cel een exacte kopie, naast de al bestaande cel.

Helaas voor ons is ons hart erg slecht in het herstellen van acute en grote schades. **Erg vreemd en zorgwekkend voor een orgaan dat zo essentieel is voor ons bestaan.** Ik ben erg blij geweest met de kans die ik heb gehad van Prof Marie-José Goumans en Prof Pieter Doevendans om me na mijn avontuur in Indianapolis te mogen richten op onderzoek naar het herstel van de hartspier.

Hartregeneratie

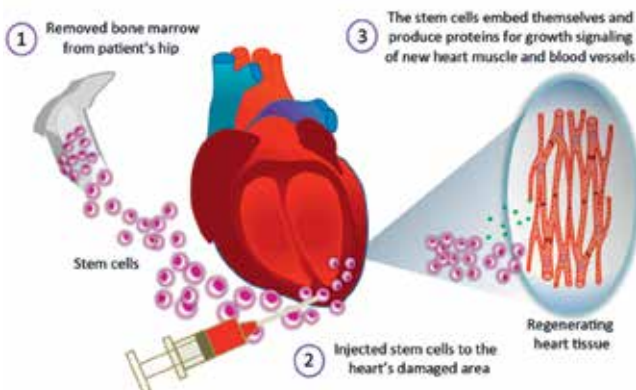
We dachten altijd dat de hartspier een uitgedifferentieerd orgaan is. Hiermee wordt bedoeld dat je geboren bent met enkele miljarden hartspiercellen en dat je het daarmee moet doen. Met andere woorden: als cellen van het hartcollectief beschadigd raken, is er geen enkele mate van herstel mogelijk.

Gelukkig hebben we enkele jaren geleden ontdekt dat herstel wel degelijk plaatsvindt. En wat blijkt? Als we 25 jaar oud zijn, kan per jaar 1 op de 100 hartspiercellen zich delen. Maar op 75-jarige leeftijd is dat aantal al gedaald naar slechts 1 op de 200 cellen. Hiermee kun je uitrekenen dat gedurende ons hele leven slechts de helft van onze hartspiercellen kan worden vervangen. Bij een acute schade, zoals een hartinfarct, kunt u zich dus voorstellen dat er bijna geen spontaan herstel kan plaatsvinden. **Kunnen we hier echter verandering in aanbrengen?**

Stamceltherapie

In 2001 is voor het eerst gerapporteerd dat stamcellen mogelijk gebruikt kunnen worden om de schade aan de hartspier te helpen herstellen. Stamcellen of voorlopercellen zijn cellen die nog niet gespecialiseerd zijn. Met andere woorden: ze hebben nog geen functionele rol in een specifiek orgaan of weefsel. Het concept dat we niet-gespecialiseerde cellen inspuiten in een zieke spier, die we daarmee kunnen repareren, is een simpele aanpak die hoge verwachtingen kende. Helaas blijkt dat de gemakkelijkste manier vaak niet de beste weg is. Na heel veel studies, die verschillende effecten lieten zien, is de conclusie dan ook dat het simpelweg inspuiten van een stamcel niet leidt tot herstel van de hartspier.

We hebben veel energie en motivatie in deze aanpak gestoken. Helaas met slechts kleine stappen voorwaarts. Dit is deels inherent aan ons werk: resultaten laten zich maar moeilijk voorspellen. Echter, het veld van stamceltherapie voor het hart laat zich ook kenmerken door een strijd tussen sterke persoonlijkheden die hun gelijk willen halen en daarmee een doorbraak voor de patiënten willen verkrijgen. Eigenlijk moeten natuurlijk niet deze persoonlijkheden, maar juist de inhoud – en dus de gegevens – die doorbraak geven.



Ons veld is opgeschrokken door enkele voorbeelden van fraude en onzorgvuldigheden. Een zeer opmerkelijke studie van een Britse wetenschapper, Prof Francis, heeft gekeken naar de effectgrootte van celtherapie in het hart en het aantal fouten dat hij kon vinden in de studies³. Opmerkelijk genoeg bleek dat de studies die de meeste fouten vertoonden, de grootste effecten lieten zien. Bovendien bleek dat de studies die geen enkele fout bevatten, juist een nihil effect hadden gevonden. Zeer opmerkelijk. Het geeft vooral aan dat we in de wetenschap erg zorgvuldig te werk moeten blijven gaan, juist ook omdat de maatschappelijke impact zeer sterk aanwezig is.

Om uw vertrouwen in de rest van mijn verhaal niet te schaden, bouw ik bewust een kleine onderbreking in mijn betoog in en nodig ik graag mijn collega Prof Steven Chamuleau uit om mij te helpen.

Intermezzo

Alle universiteiten hanteren de Nederlandse Gedragscode Wetenschapsbeoefening met principes van goed wetenschappelijk onderwijs en onderzoek. Maar een belofte krijgt pas werkelijk inhoud en betekenis wanneer men in de praktijk geconfronteerd wordt met concrete dilemma's, zoals ik zojuist schetste. In de wetenschap is de prestatiedruk enorm. En dit gecombineerd met onze slecht meetbare doelen:

“het vinden van grote doorbraken en inzichten”,

zorgt ervoor dat de grens van interpretatie van wetenschappelijke bevindingen nogal eens erg diffuus blijkt te zijn. Ik zal hier straks op terugkomen.

We vragen tegenwoordig alle promovendi tijdens de verdediging van hun proefschrift om deze gedragscode te onderstrepen. Wij, de personen die ze aansturen en begeleiden, hebben dit zelf echter nooit hoeven doen. Om een zeer goed voorbeeld van mijn vriend en collega Prof Steven Chamuleau te volgen, wil ik hem uitnodigen om mij deze eed af te nemen.

Prof. Steven Chamuleau: “Belooft u dat u altijd volgens de beginselen van wetenschappelijke integriteit te werk zult gaan: eerlijk en zorgvuldig, kritisch en transparant, onafhankelijk en onpartijdig?”

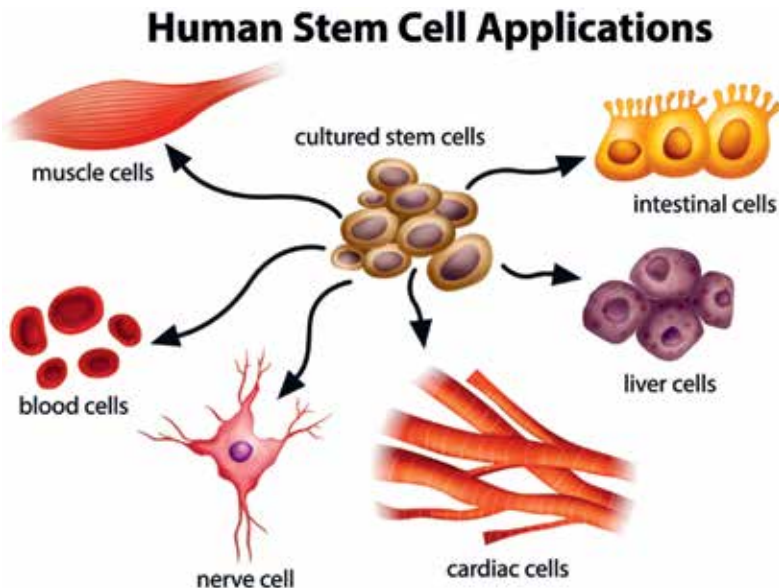
Orator: “Dat belooft ik.”

Dit ritueel zou bij elke oratie gebruikelijk moeten worden, zoals tegenwoordig ook bij elke verdediging van het proefschrift gangbaar is.

Terug naar mijn betoog.

Zoals ik zojuist vertelde, zijn er slechts marginale effecten op hartfunctieherstel te zien in de klinische studies waarbij we cellen injecteren in de zieke hartwand. Maar gelukkig hebben we wel degelijk een aantal belangrijke lessen geleerd. Om een lang verhaal kort te maken, kunnen we twee grote conclusies trekken uit deze pogingen:

1. Het direct inspuiten van cellen in de hartspier is erg inefficiënt. Zoals te zien is in deze opnames van een van mijn promovendi, worden cellen die je in de hartspier spuit direct afgevoerd door het afvoersysteem van het hart waardoor de geïnjecteerde cellen onmiddellijk uit het orgaan zijn verdwenen.
2. Niet alle stamcellen kun je gebruiken om de hartspier zelf na te maken. Zoals elk mens zijn eigen talenten heeft, zo hebben slechts enkele celtypes het in zich om hartspiercel te worden. De simpelste te verkrijgen en in de kliniek meest toegankelijke cellen, o.a. uit het beenmerg van de holle beenderen en uit de bloedcirculatie, kunnen dit helaas niet.

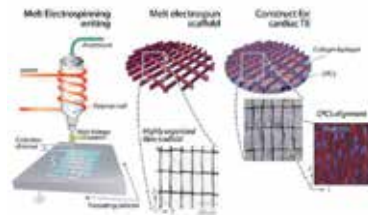


Omdat deze simpele aanpakken dus niet afdoende werkten, zullen we naar meer geavanceerde methodes en celtypes moeten uitwijken om daadwerkelijk herstel in hartfunctie voor elkaar te kunnen krijgen. De komende jaren zal mijn team enkele van deze mogelijkheden gaan verkennen om te kijken of we hiermee een doorbraak kunnen forceren. Mijn team weet al jaren dat ik samenwerking essentieel vind en hiermee ook de basis voor dit hartcollectief heb gelegd. Uit de voorbeelden die ik zal aanhalen, komt duidelijk naar voren dat de geavanceerde methodes die we nodig zullen hebben een nog betere samenwerking tussen verschillende disciplines noodzakelijk maken. Dit collectief van specialisten, samen met Prof Pieter Doevendans en Prof Steven Chamuleau, zal zich moeten toeleggen op het herstel van de zachte hartspier. Het gebruik van bevindingen en materialen die geschikt zijn voor andere organen zal waarschijnlijk niet tot de gewenste resultaten leiden door de unieke samenstelling van het hart.

Bouwen van de hartspier

Het hart is dus een strak georganiseerd orgaan waarin celtypes zoals de kloppende hartspiercellen, de vaatwandbekledende cellen en de steuncellen een samenspel spelen dat als collectief geen fouten toestaat. Het is een grote droom om dit hartcollectief te kunnen namaken om hiermee de hartspier te ondersteunen. Dit is natuurlijk een langetermijndroom, maar op dit moment zijn we wel degelijk al in staat om de hartspier beetje bij beetje na te bouwen in een kweekschaaltje. Hierdoor kunnen we steeds beter testen of nieuwe middelen die we ontwikkelen een verstoring in de hartfunctie kunnen herstellen.

We zijn met verschillende teams binnen het Regeneratieve Geneeskunde Instituut hard bezig om de juiste combinaties te vinden om deze droom te realiseren. Hierbij wordt gebruik gemaakt van o.a. hartspiercellen van de patiënt zelf die geplaatst worden in materia-



len die de stevigheid en geleiding van het hart nabootsen. Dit werk, in samenwerking met de bioprintfaciliteit van Prof Jos Malda, is een uiterst secure en pragmatische aanpak, waarbij de combinatie van celbiologen, materiaalkundigen, engineers en doctoren een grote rol speelt. Samen met het team van Prof Willem Suyker en Prof Carlijn Bouten proberen we mechanische en druk-elementen aan ons werk toe te voegen. De complexiteit van het orgaan heeft al deze facetten nodig met daarbij een goed draaiend team, het hartcollectief, om dit praktisch en logistiek voor elkaar te krijgen. Ik prijs me gelukkig om in zo'n omgeving deze inspirerende stappen te kunnen maken.

De komende jaren wil ik samen met Dr Hester den Ruijter deze modellen verder verfijnen, waarbij we niet alleen de hartspier betrekken, maar ook het samenspel met de vaten en de bloedsomloop. Zo hopen we bevindingen in patiëntenstudies duidelijk richting te geven qua begrip en diepgang. Onze afdeling Experimentele Cardiologie, die hiermee binnen het Circulatory Health en Regeneratieve Geneeskunde speerpunt valt, is hiervoor een ideale omgeving waarbij de patiënt en fundamentele kennis kunnen worden gecombineerd. Ik ga me dan ook, samen met Prof Folkert Asselbergs, inzetten om het laboratorium voor Circulatory Health verder vorm te geven, zodat klinische vraagstukken en fundamentele ontdekkingen snel bij elkaar gebracht kunnen worden. Zoals ik dat al doe voor het Regeneratieve platform. Hiervoor is echter wel een verandering noodzakelijk in gedachten en financiële stromen, waarbij individuele belangen aan de kant gezet moeten worden om een sterker collectief te kunnen vormen.

TECHNOBEAT - Tools and Technologies for Breakthrough in Heart Therapies

Het bouwen van de geavanceerde hartspiermodellen zal tijd kosten en moet hand in hand gaan met functionele testen in het zieke hart, waar-
mee we die belangrijke vertaalslag

in het oog houden. Hiervoor werkt mijn groep samen met experts uit Europa om te kijken of we kloppende hartspiercellen kunnen gebruiken in het chronisch zieke varkenshart. We combineren hierbij enkele celtypes die essentieel lijken te zijn voor het hart, maar doen weinig aan het uiterlijke design van de combinatie: we spuiten klompjes cellen in.

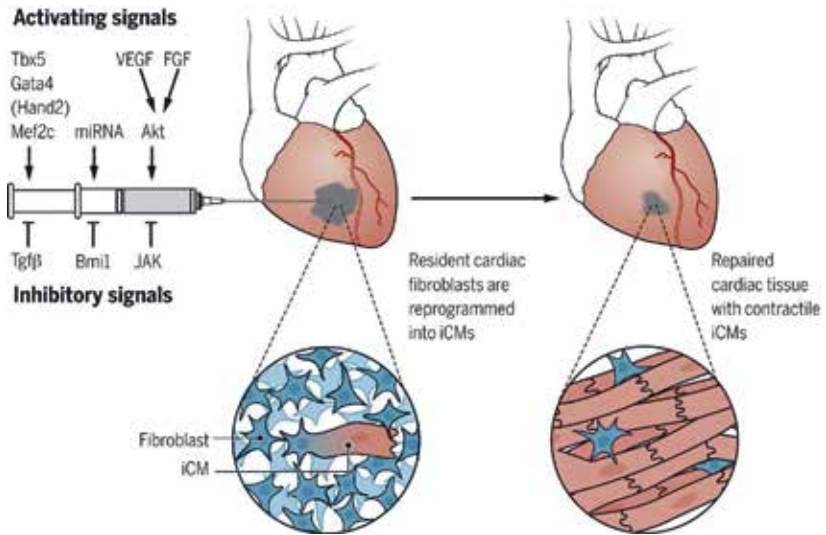


Geïnduceerde pluripotentie

Iets wat ik nog niet heb aangestipt is de unieke cel waarmee we hier werken. Zoals aangegeven, kunnen stamcellen uitgroeien tot cellen van het orgaan of tot weefsel. Neem bijvoorbeeld de huid. Daar zitten ook verschillende cellen in, o.a. de fibroblast die zorgt voor een soepele en krachtige organisatie van het bindweefsel. Als we de huid beschadigen, zorgt de fibroblast uiteindelijk ervoor dat het wondje zich dicht en herstelt. De fibroblast is daarmee eigenlijk een simpele cel qua opbouw, maar wel erg gespecialiseerd.

Nu zijn er technieken ontwikkeld die het mogelijk maken om van deze cellen weer stamcellen te maken. Weet u nog? Stamcellen zijn cellen die zichzelf nog niet gespecialiseerd hebben. Hiervoor nemen we een klein biopt waar we de fibroblast uithalen om daar vervolgens een stamcel van te maken. Dit noemen we geïnduceerde pluripotentie. U kunt het zich voorstellen als het terugsturen van een volwassen persoon naar de kleuterschool om hierna een ander leven op te bouwen. De filmpjes die ik heb laten zien, tonen kloppende hartspiercellen uit dit soort stamcellen, dus afkomstig van een volwassen persoon. **Kunt u zich voorstellen dat u uw eigen kloppende hartspiercellen krijgt uit uw eigen huidweefsel? Dit is technisch nu mogelijk!**

Het hart heeft ook veel van deze fibroblasten. Die dragen zorg voor het litteken na bijvoorbeeld het hartinfarct en voorkomen hiermee dat het hart kapotscheurt. Dit zijn in de basis dezelfde cellen uit de huid als waarover ik u net vertelde en waarvan we dus kloppende hartspiercellen kunnen maken. Als we deze fibroblasten omvormen tot stamcellen, kunnen ze als een kleine tumor misschien gaan groeien. **Maar wat als we deze fibroblasten direct herprogrammeren naar een hartspiercel?** We geven deze cel dan een andere biologische keuze.

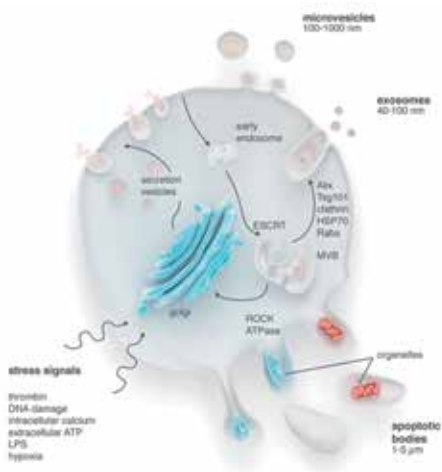


Alsof we een volwassen persoon zichzelf laten omscholen naar een andere functie. Mijn eigen hartcollectief werkt aan een techniek om dit in humane cellen voor elkaar te krijgen. Ik denk dat u wel snapt hoeveel inspiratie al deze nieuwe velden mij geven. We raken hiermee aan de grens van onze kennis over deze processen.

Stamcelblaasjes

Ik heb u net het beeld geschetst dat het injecteren van stamcellen in de afgelopen jaren niet een groots effect heeft gehad op de verbetering in hartfunctie. Dit wil ik zelf wel wat nuanceren. De verbeteringen in hartfunctie zijn inderdaad niet erg groot, maar wel degelijk – zij het in kleine mate – aanwezig. En u weet nu dat dat komt doordat cellen er maar heel even hun werk kunnen doen en vervolgens gewoon wegspoelen. Hun directe bijdrage aan de kloppkracht van het hart is daarmee dus minimaal. Echter, het blijkt dat cellen die we inspuiten wel degelijk het hartwééfsel dat gestrest is, kan helpen. Dit doen ze met communicatiemiddelen waar we nog niet zo lang weet van hebben.

Stamcellen blijken namelijk kleine blaasjes te kunnen uitscheiden – zogenaamde “extracellulair vesicles” – die daarmee de hartspier kunnen beïnvloeden. Deze blaasjes zijn kleine “messages in a bottle” waarmee boodschappen van de ene cel naar de andere cel gebracht kunnen worden. Dit blijkt een manier van overdracht van signalen waar veel celsoorten gebruik van maken. Het bijzondere hiervan is dat deze blaasjes een zeer stabiele overdracht van boodschappen kunnen geven.

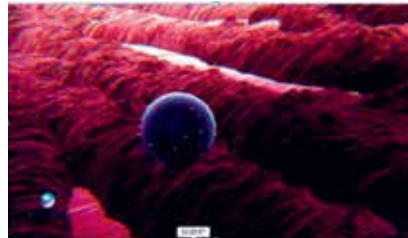


De vesicles/blaasjes zijn erg klein en variëren in grootte. De stamcellen maken blaasjes tussen de 50nm en 150nm, waarmee ze de grootte van een virus hebben. Een nanometer is grofweg 80.000 keer zo klein als de dikte van een menselijke haar! Hiermee komen we dan ook in het veld van de nanogeneeskunde, afgeleid van het Griekse woord nanos, dat 'dwerf' betekent. Dit is een terrein van wetenschap waarbij we heel kleine deeltjes gebruiken en kijken of we die kunnen inzetten als therapie. Samen met Prof Ray Schiffelers, Prof Marie-José Goumans en Prof Dominique de Kleijn richten we ons in mijn lab op nanoblaasjes die worden gemaakt door onze stamcellen. Het blijkt namelijk dat deze nanoblaasjes hulpmiddelen bevatten die het hartweefsel kunnen helpen door het beïnvloeden en aansturen van de afzonderlijke celsoorten van het hart.

Extracellular Vesicle Induced Cardiac Repair - EVICARE

In een Europees toegekend ERC-project, genaamd EVICARE, onderzoeken we hoe we de blaasjes van de stamcellen kunnen oogsten. Op dit moment is dat een enorme klus waar mensen in mijn laboratorium dagen mee bezig zijn. Bovendien weten we nu nog niet goed hoe deze blaasjes worden losgelaten door de stamcellen en hoe ze bij de andere cel naar binnen kunnen treden. Welke cel in het hart nu echt beïnvloed kan worden, is ook niet bekend. U hoort het al: veel zaken zijn nog niet echt duidelijk, maar we weten wel dat de blaasjes erg effectief zijn om het hartcollectief te helpen. Maar waarom er dan al zoveel energie in steken als er nog zoveel onduidelijk is?

Veel nieuw ontwikkelde therapeutische middelen die mogelijk in de kliniek gebruikt kunnen worden om zieke weefsels te sturen of te genezen stranden in een vroeg stadium. Deze middelen zijn zeker wel effectief, maar het ontbreekt juist aan een manier om ze op de goede plek te krijgen. Een mooi voorbeeld is de CRISPR (Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats) gene-editing technologie. Dit is een techniek met heel veel potentie, waarbij we foute genen kunnen wegknippen of corrigeren in ons DNA. Maar deze techniek heeft een vervoermiddel nodig. We denken dat deze blaasjes daar een rol kunnen spelen.



Daarnaast zijn er ook veel middelen, zoals bijvoorbeeld antikankermedicijnen, die in hoge doseringen gegeven moeten worden en daardoor veel bijwerkingen in omliggende weefsels tot gevolg hebben. De hiervoor besproken blaasjes worden gezien als de ideale manier om deze nieuwe medicijnen af te geven specifiek in het aangedane zieke weefsel.

In mijn lab zijn we nu aan het verkennen hoe we deze blaasjes gericht kunnen sturen naar een specifieke cel. Hiervoor krijgen ze een soort navigatie-set mee. Door de buitenkant van de blaasjes aan te passen, kunnen we ze sturen naar de kloppende hartspiercel of juist naar de vaatjes voor het stimuleren van de doorbloeding. Door ze gericht te sturen, kunnen we proberen bijwerkingen te voorkomen. Daarnaast zijn we bezig om de inhoud van deze blaasjes aan te passen naar onze eigen smaak. Door het versterken van hun positieve werking kunnen we deze blaasjes nog verder in staat stellen processen in het hart te stimuleren. We staan aan de vooravond van het grootschalig kunnen maken van de blaasjes die het hart kunnen sturen, waarbij we dus gebruikmaken van een natuurlijk, efficiënt communicatiemiddel.

Sturen van het hartcollectief

Ik heb u net toegelicht waar twee grote groepen mensen uit mijn hartcollectief aan werken: enerzijds aan het opbouwen van de hartspier – zowel in een kweekschaltje als op het kloppende hart – en anderzijds aan de natuurlijke communicatiemiddelen: de blaasjes. Daarnaast is er een derde groep mensen bezig met projecten die ik helaas niet uitgebreid kan uitleggen omdat we daar zelf nog te weinig van begrijpen. Ze hebben echter wel een gemene deler: we proberen namelijk de natuurlijke reacties van het hart te monitoren in het bloed plus de processen na schadeprikkels te begrijpen en een andere kant op te sturen.

Cardiomyocyte deling

Ik heb u eerder in mijn oratie aangegeven dat ons hart zichzelf slecht kan herstellen en dat regeneratie – het herstel van de hartspier – bijna niet plaatsvindt. Het blijkt echter dat onze complexe kloppende hartspiercellen zich wel degelijk kunnen delen. Dat doen ze namelijk net na onze geboorte nog, maar ze vergeten deze eigenschappen als ze ouder worden. Echter, ongeveer 1 op de 5.000 cellen weet dit nog. **Wat nu als het ons lukt om de hartspiercellen dit trucje opnieuw aan te leren?** Iets als fietsen verleren wij immers ook niet. Momenteel zijn er veel wetenschappers bezig om te kijken hoe we onze hartspiercellen weer aan het delen kunnen krijgen. Dit wordt als een van de zeer veelbelovende wegen gezien. Ik wil hier echter een kritische noot laten klinken. Het concept is fantastisch, maar de verbeteringen in hartfuncties die we zien, lijken verdacht veel op wat we eerder hebben gezien met het injecteren van stamcellen in het hart. En u weet inmiddels daar ook alle details van. Wij zijn deze aanpakken ook aan het verkennen, maar daarbij zullen we ook alle technieken inzetten die ik eerder heb toegelicht. Ik voorzie namelijk dat we om dit voor elkaar te krijgen zowel de materialen van onze nagmaakte spieren nodig hebben, als ook de blaasjes. We zullen hoe dan ook zeer kritisch naar onze resultaten moeten blijven kijken en verkennen of we hiermee de massa van het hartcollectief echt kunnen vergroten.

Auto-immuunreactie

Als laatste voorbeeld wil ik niet de minst belangrijke speler in het beschadigde hart benoemen: het immuunsysteem. De immuuncellen zijn de belangrijke cellen van ons afweersysteem voor indringers van buitenaf, zoals bacteriën. Maar ook werken deze immuuncellen fanatiek om bij beschadigingen in het hart de dode cellen op te ruimen. Ze zijn daarom zeer functioneel in ons hartcollectief. Hiermee laten ze het hart goed functioneren. Echter, het immuunsysteem is een complex geheel van verschillende partijen die samen moeten werken. Soms slaan deze cellen door in hun functie. Hierdoor maken ze dan meer kapot dan we zouden willen. We hebben momenteel sterke aanwijzingen dat onze immuuncellen onze eigen hartspiercellen kunnen aanvallen en opruimen. Dit noemen we een auto-immuunreactie, waarbij er een reactie tegen ons eigen lijf gericht wordt. We hebben een vermoeden dat dit bij verschillende vormen van hartfalen een rol speelt en proberen er daarom ook achter te komen hoe we dit zouden kunnen sturen. Door deze reactie op ons eigen lijf te remmen, kunnen we mogelijk de progressie naar hartfalen beïnvloeden.

Zojuist heb ik u meegenomen in de wonderen van ons werk. Het verkennen van de grenzen van wat we kunnen en wat we weten. Ik hoop dat u daarom ook snapt dat een sterke teamgeest en het stimuleren van elkaar, een vereiste is om ons hart en zijn processen te doorgronden. Ik zie het dan ook als mijn rol om het hartcollectief van verschillende mensen goed te laten functioneren met als doel de patiënt van de toekomst te helpen.

De laatste momenten van mijn oratie wil ik gebruiken om een aantal aspecten van ons werk eruit te lichten.

Proefdiervrij

Er is momenteel veel aandacht voor het verminderen van proefdiergebruik, waarbij onze minister Nederland als koploper ziet in het gebruik van alternatieven voor proefdieren. Zoals ik net schetste, zijn we hard bezig om het hart na te maken. Maar de complexe architectuur en de vele adaptieve processen waaruit het hart kan putten, zijn nog maar voor een deel opgehelderd. We zijn dus nog ver verwijderd van het perfecte model van het menselijke hart. Het blijft daarom een essentieel onderdeel van biomedische wetenschap om proefdieren – op een goede en gecontroleerde manier – te blijven inzetten. De natuur laat zich “nog” niet voldoende namaken. Bovendien zijn essentiële onderdelen die een rol spelen bij het herstelproces na een schade, zoals het immuunsysteem, nog niet eens toegevoegd aan de kweekmodellen. Ik pleit daarom zeker voor het verder optimaliseren van de opzet en – waar mogelijk – vervangen van proefdieren. Maar doelstellingen moeten realistisch worden gesteld en de biomedische onderzoeksweld moet tegengas geven aan populistische stromingen uit de politiek voor vermindering van dieren aantallen.

De roep uit de samenleving om proefdiergebruik te reduceren is sterk aanwezig. Ik sluit me aan bij de noodzaak om modellen continu te blijven verbeteren en om naar alternatieven voor proefdieren te blijven zoeken.



De voorbeelden hierboven vanuit mijn eigen onderzoeksgroep geven dat duidelijk aan. Ik denk echter dat de huidige, in sterke mate toegenomen regelgevingsdruk en de claims voor te behalen quota niet bijdragen aan deze discussie. Er bestaat een zeer intensief traject om nieuwe testen te kunnen doen. Het blijft belangrijk om goed onderscheid te maken tussen de verschillende doelen van proefdiergebruik. Maar vanuit ethisch standpunt lijkt het me niet verantwoord om de patiënt methodes aan te bieden die nog niet getest en uitontwikkeld zijn. Ik ben bovendien van mening dat proefdiergebruik niet wordt verminderd voor deze toepassingen, maar juist verplaatst naar landen die minder regelgeving kennen en mogelijk ook andere ethische overwegingen. En dat kan niet de bedoeling zijn van de huidige discussie. Verdere verfijning en optimalisatie is een druk die wij als wetenschap moeten voelen en nastreven.

Een mooi voorbeeld dat we momenteel in mijn lab aan het verkennen zijn, is het gebruik van de bestaande hartmedicatie. Patiënten met een hartaandoening krijgen in de kliniek verschillende medicijnen. Deze middelen hebben een stimulerende werking op het hartcollectief. Maar deze middelen nemen we normaal niet in onze modellen mee en vergeten we vaak in onze proefopzet. Door dit voortaan wel te doen, stellen wij de hartcellen in ieder geval in staat om in gelijke omstandigheden als in de patiënt te reageren op nieuwe aanpakken.

Kansen voor de toekomst

Ik heb de term “hartcollectief” al enkele keren laten vallen. Dit met een belangrijke reden. Wetenschap is vaak groepswerk, maar er is over het algemeen weinig aandacht voor de rol van onderzoeksgroepen in de dynamiek van wetenschap.

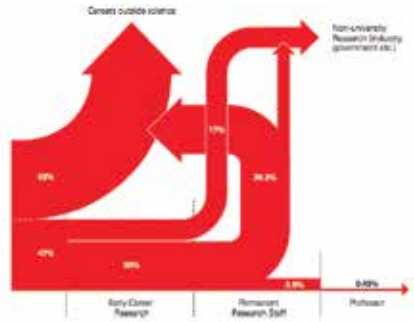
Het beleid en de media worden beheerst door de grotere organisaties die de directe financieringen ontvangen en die optreden als de woordvoerders van het belang van de wetenschap. Daarnaast zijn er de individuele onderzoekers die de kennis en vooruitgang boeken en prestigieuze subsidies ontvangen. Maar het draait in feite om de onderzoeksgroep waar het onderzoekswerk plaatsvindt. Daar waar jonge onderzoekers worden opgeleid, waar onderzoekers van buiten worden aangetrokken, waar onderzoeksprojecten worden opgestart en onderzoekslijnen continuïteit krijgen.

Waar je als individuele wetenschapper wordt opgeleid, moet je, als je verder in je carrière komt, juist over heel andere kwaliteiten kunnen beschikken. Gelukkig heeft de universiteit en het UMCU steeds meer aandacht voor de ontwikkeling van managementcompetenties bij onderzoeksleiders. Het UMCU heeft die competenties recentelijk als volgt samengevat:

- Mensgericht leiderschap
- Resultaatgericht leiderschap
- Patiënt-/klantgerichtheid
- Vernieuwend
- Samenwerken
- Coachen
- Besluitvaardigheid
- Omgeving oriëntatie
- Ondernemerschap/initiatief
- Organisatiesensitiviteit

Het bezit van bovenstaande competenties of de kennis van waar je kracht zit, helpt enorm, maar de kansen om in de wetenschap een carrière op te bouwen zijn schaars⁵. Het is daarom essentieel dat onze organisaties en de opleidingen nog meer aandacht gaan geven aan kansen buiten het academische systeem. Grondige kennis van de inhoud van het vakgebied is een vereiste, maar daarnaast mag er meer individuele ruimte komen voor de ontwikkeling van persoonlijke competenties.

Dit alles om de wetenschapper van de toekomst klaar te stomen voor deze inspirerende omgeving. **Want laat ik duidelijk zijn: inspirerend is het. Het werk dat ik kan doen, is het leukste en heeft de meest dynamische omgeving die ik me kan indenken.**



Carrièrekansen voor biomedische studenten binnen de academische muren zijn momenteel dramatisch. Willen we hier in de top blijven, dan moeten we daar volop in blijven investeren. Vanuit de Experimentele Cardiologie dragen wij een klein steentje bij. Samen met Prof Pieter Doevendans en Dr Hester den Ruijter hebben we ons voorgenomen om te investeren in jong talent en zo aan jonge wetenschappers kansen te bieden in deze moeilijke tijden. Ik adviseer onze jonge wetenschappers wel om **duo's te vormen van medici en biomedische wetenschappers**. De samenwerking die ik al sinds jaren heb met Prof Steven Chamuleau zie ik als een voorbeeld van hoe het zou moeten werken tussen fundamentele inzichten en klinische toepassingen. Hierbij worden kansen niet alleen gecreëerd, maar kunnen ze ook daadwerkelijk gepakt worden.

Wetenschappelijke investeringen

Hiermee raak ik wel direct aan een cruciaal vereiste: wetenschappelijke investeringen zijn noodzakelijk voor innovatie en voor onze kenniseconomie. En wat betreft impact van die investeringen: **wij maken impact!!** Innovatie is namelijk niet alleen iets voor het bedrijfsleven. Bovendien weten wij als wetenschappers dat we het bedrijfsleven en de overheid nodig hebben. Hiermee ontstaat een driehoek die – als hij goed werkt – zichzelf stimuleert. Of – als hij niet werkt – vanzelf ophoudt te bestaan. Een belangrijke sleutel tot succes is het vermogen om naar elkaar te luisteren en in te spelen op de behoeften van de potentiële gebruikers. Kortom: de innovatie moet meerwaarde bieden⁶ en daarmee opnieuw een hartcollectief vormen.

Ik ben ook blij dat ons lab kan bijdragen aan het ontwikkelen van een *impact tool* voor wetenschappers binnen het UMCU, zodat onze impact zichtbaarder kan worden.

Patiënten willen meer inspraak in behandeling⁷, zo lijkt het. Maar is dat wel echt zo? Of willen ze vooral vollediger geïnformeerd worden en vervolgens het beste advies op dat vlak krijgen? Als zorg en onderzoek worden gescheiden, dreigt innovatie inderdaad sterk belemmerd te worden. De verschillende invalshoeken versterken elkaar juist als een lerend systeem. Met een veranderende organisatie structuur binnen het UMCU moeten we hier alert op zijn en de daadwerkelijke inhoud leidend laten zijn.

Een prachtig voorbeeld van hoe patiënten betrokken kunnen zijn bij onderzoek is de PLN stichting. Deze stichting, opgericht door en voor mensen met een genetische aandoening in de hartspier, geeft enorme inspiratie en motivatie aan onderzoekers en medisch specialisten.

Door mee te denken over de inhoud, houden ze ons scherp. Bovendien proberen ze samen met ons financieringen te vinden om echt stappen te kunnen zetten. Binnen de Experimentele Cardiologie willen we dit voorbeeld ook verder uitbouwen naar andere richtingen, waarbij patiënten onze onderzoekers kunnen helpen in het vinden van de juiste antwoorden.

Onze regering heeft aangekondigd om 400 miljoen te investeren in de Nationale Wetenschapsagenda voor onderzoek en innovatie⁸. Deze agenda is vanaf 2014 opgesteld op basis van bijna 12.000 vragen die de Nederlandse bevolking heeft gesteld aan de wetenschap. Deze vragen zijn samengevat in 140 clustervragen en vervolgens met experts uitgewerkt in 25 onderzoekbare thema's. Ik ben blij om te zien dat mijn onderzoek inderdaad in een paar thema's terug te plaatsen is:

- het thema "Regeneratieve Geneeskunde: game changer op weg naar brede toepassing",
- het thema "Gezondheidszorgonderzoek, preventie en behandeling"
- het thema "Personalised medicine: uitgaan van het individu", en
- het thema "Materialen - Made in Holland".

Onze minister van Onderwijs, Cultuur en Wetenschap, Ingrid van Engelshoven, geeft in een kamerbrief aan dat het regeerakkoord "Vertrouwen in de toekomst" een aantal opgaven voor het wetenschappelijk onderzoek bevat. Namelijk aandacht en financiering voor zowel fundamenteel onderzoek, de onderzoek infrastructuur als grotere onderzoeksfaciliteiten waarbij "Open science" en "open access" de norm worden in wetenschappelijk onderzoek⁹. Dit zijn mooie eerste geluiden dat zowel de toepassing als de fundamentele inzichten hand in hand moeten gaan. Het is aan ons om de meerwaarde en de impact te laten zien en daarmee verdere investeringen en kansen te stimuleren. De 400 miljoen is namelijk niet voldoende en dekt maar net de bezuinigingen van de afgelopen jaren.

Afsluiting

Het vertrouwen of geloof in de wetenschap van het algemeen publiek is aan het kantelen door o.a. verschillende personen die in opspraak zijn gekomen. Maar ook doordat aan de ene kant de ontwikkelingen sneller gaan dan de wetenschapper of specialist kan bijhouden en doordat aan de andere kant iedereen tegenwoordig informatie kan vinden op het internet, zowel goede als foute details. Om voor het publiek het vertrouwen te herstellen, moeten we ons verhaal goed vertellen. Dus iedereen meenemen op de reis van de wetenschap. Ik hoop daar vandaag in te zijn geslaagd. Bovendien moeten we wetenschappelijke integriteit koesteren en vertrouwelijke omgevingen op het internet creëren waar kennis staat die klopt met betrekking tot de ziekten die we bestuderen of behandelen. Hiermee creëren we een wetenschap samen met het publiek en vormen we dat nieuwe hartcollectief. Patiënt of niet.



Maar we moeten wel oppassen: de universiteit en het UMC zijn geen bedrijven waar een product besteld kan worden naar smaak van de klant. Ik zie daarom de Science in Transition-beweging die door onze decaan in gang wordt gezet, breder dan alleen als de uitvoering van maatschappelijk relevant onderzoek. Er

moet speelruimte zijn voor tegendraadse ideeën en theorieën, want daar zitten de grote doorbraken. Door de continue vertaalslag naar vermarkting van ideeën gaat die vrijheid zeker verloren.

Als allerlaatste wil ik nogmaals het hartcollectief benadrukken: binnen het samenwerkingsverband is het individu altijd ondergeschikt aan het team en moet de inhoud altijd leidend blijven, boven individuele en politieke belangen. Hiermee creëren we de meerwaarde én daadwerkelijke innovaties, die toch voortvloeien uit ideeën van meerdere mensen.

Zoals u uit mijn verhaal hebt kunnen opmaken, ben ik een voorstander van samenwerking, vertrouwen, passie, en veel plezier in je werk. Het zal u dan ook niet verbazen dat ik dat dus zal stimuleren binnen mijn team.

Dankwoord

Waarde toehoorders,

Ten slotte rest mij dan nog, in de resterende tijd, de mensen te bedanken die een belangrijke rol hebben gespeeld in mijn academische vorming. Het nadeel van een dankwoord is dat je hiermee altijd mensen tekort doet. Onderzoek doe je namelijk niet alleen en je bouwt op wat voorgangers hebben neergezet of wat collega's mee hebben helpen bouwen.

Voordat ik mensen persoonlijk ga bedanken, wil ik dan ook beginnen met dank aan het College van Bestuur van de Universiteit Utrecht, de Raad van Bestuur van het UMC Utrecht en de speerpunten Circulatory Health en Regenerative Medicine voor de aan mij toegekende stimuleringsleerstoel en het in mij gestelde vertrouwen.

Prof Gerard Pasterkamp, het was jouw college dat mij als 18-jarige raakte en me het veld in trok. Dank je wel voor al die jaren van steun en vertrouwen, en je no-nonsense aanpak.

Prof Dominique de Kleijn, als student kwam ik bij jou in het lab en heb je me de echte wetenschappelijke wereld leren kennen. Je open aanpak, vriendschap en menig uurtje in de bar zijn altijd heerlijk geweest. Die moeten we snel weer oppakken.

Prof Marie-Jose Goumans, na mijn avontuur in Indianapolis trok je mij de wondere wereld van de stamcellen in. Hele nieuwe dimensies gingen er voor mij open. Dank je wel voor je steun op alle fronten en het vertrouwen dat je me hebt gegeven om je lab tijdens je afwezigheid te runnen. Het waren jaren vol plezier en met veel passie voor het veld. Laten we nog veel meer mooie herinneringen bouwen!

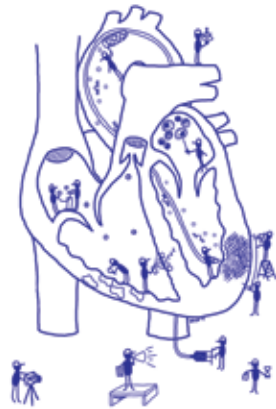
Prof Pieter Doevendans, je gaf me de kans om mijn eigen vleugels echt uit te slaan en het lab te runnen. Wat een vertrouwen kun je mensen geven om ze hun eigen weg te laten vinden; een voorbeeld voor het UMCU. Dank je wel voor de geweldige inhoudelijke steun de afgelopen jaren, maar zeker ook voor je mentorschap en je vriendschap. De OK PD heeft altijd veel diepgang!

Prof Steven Chamuleau, je had gelijk, daar sta ook ik dan! Wat een team zijn we al die jaren al: elkaar stimuleren, teams samenbrengen, maar zeker ook elkaar steunen als het nodig is. Dank je wel voor al je energie en inspiratie, maar vooral voor je vriendschap!

Dr Hester den Ruijter, krachtmens, de Experimentele Cardiologie was al een mooi geheel, maar ik weet zeker dat we dat samen tot een nog mooier collectief kunnen kneden! Ik heb er zin in!

Mijn Stamcelgroep, het inhoudelijk hartcollectief door alle jaren heen, het is door jullie dat ik hier sta. Dank je wel!

Frieda Bogaart en je gezin, dank je wel voor alle mooie jaren waarin je onderdeel van ons gezin bent geworden. Dat we de mooie momenten mogen blijven koesteren. Hij zou zo trots zijn geweest!



Het jaar 1977: Lennart, Maarten en François! Heren van de eerste uren op de middelbare school. Lief en leed delen we nog steeds, en nu met jullie voltallige gezinnen. Jullie waarde is helaas niet in woorden uit te drukken. Dank voor alles en voor jullie altijd aanwezige waardering voor mijn doen en laten.

Toine en Nathalie en jullie dames. Wat één blik al niet kan doen; naadloos passen onze gezinnen in elkaar. Dank jullie wel voor alle hulp, vriendschap en vooral voor heel veel plezier!

Mijn Hettie, maar toch ook “mijn” Jack en jullie gezin. Ik heb er geen woorden voor, jullie zijn er voor mijn gevoel altijd al voor me geweest. De laatste jaren zelfs nog meer dan we allemaal hadden gewenst. Dank jullie wel voor die steun en onvoorwaardelijkheid naar ons. En Jack, bedankt voor al de correcties in mijn verhaal!

Miranda, Arjen, Suzanne, Jamie, Roy en Carianne. Jullie en al jullie kinderen. Bij jullie heb ik de discussie leren voeren en kan iedereen zijn wie die is. Dank jullie allemaal voor al die jaren vol steun en veel gelach. Jullie zijn geweldig!

Jan en Marie, wat een onvoorwaardelijke steun en warmte geven jullie je gezin en alle aanhang. Dank je wel voor alles wat jullie voor me hebben gedaan, en al zo lang, dat is namelijk niet te omschrijven. Ik denk dat de woorden “pa en ma” toch echt het dichtst bij mijn gevoel voor jullie komen.

Mieke, jij en je mannen. Wat ben ik trots op al je stappen die je hebt gemaakt, dank je wel dat je mijn zus bent in al je steun en vol trots naar mij toe.

Pap en mam, het moeilijkste moment, ik weet dat jullie zo trots zouden zijn geweest. Ik ben jullie zo dankbaar voor alle kansen die ik heb gehad en jullie onvoorwaardelijke steun en warmte. Helaas veel te kort naast me om daar ook van mee te kunnen genieten.

En dan mijn eigen hartcollectief op de voorste rij:

Julia en Meike, ons dynamisch duo vol energie, het is nu echt bijna tijd voor het professor feestje!! Jullie zijn kanjers.

Thijs en Hilde, ik ben zo trots op jullie en wat jullie allemaal proberen, van school tot volleybal, maar vooral op de warmte die jullie naar anderen hebben!

En dan de rots in mijn branding, de liefde van mijn leven. Schat wat had ik nu kunnen beginnen zonder jou naast mijn zijde. Dit hoogtepunt is zeker van jou, dank je wel voor alles. Ik hou van je!

Ik heb gezegd

Referentie materiaal

- 1 Tiemeijer, W.L. (2011). Hoe mensen keuzes maken: de psychologie van het beslissen. Amsterdam: Amsterdam University Press
- 2 <http://www.magazine.nationalgeographic.nl/artikel/leonardo-da-vinci-visionair-van-de-wetenschap>
- 3 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24778175>
- 4 <https://www.scientificamerican.com/article/universities-should-encourage-scientists-to-speak-out-about-public-issues/>
- 5 [http://www.nature.com/news/many-junior-scientists-need-to-take-a-hard-look-at-their-job-prospects-1.22879?WT.mc_id=FBK_NatureNews&sf126476526=1Nature550,429\(26October2017\)doi:10.1038/550429a](http://www.nature.com/news/many-junior-scientists-need-to-take-a-hard-look-at-their-job-prospects-1.22879?WT.mc_id=FBK_NatureNews&sf126476526=1Nature550,429(26October2017)doi:10.1038/550429a)
- 6 <https://www.vno-ncw.nl/column/natuurlijk-loont-investeren-innovatie>
- 7 <http://nu.nl/lifestyle/4895351/patienten-willen-meer-inspraak-in-behandeling.html>
- 8 <https://www.nwo.nl/actueel/nieuws/2017/kabinet-investeert-400-miljoen-extra-in-onderzoek-en-innovatie.html>
- 9 <https://www.rijksoverheid.nl/documenten/kamerstukken/2017/11/30/kamerbrief-over-investeringen-in-onderwijs-en-wetenschap>

Colofon

Vormgeving, opmaak en drukwerk

Design & Producties, UMC Utrecht

Fotografie omslag

FotoExclusief

Uitgave

UMC Utrecht, april 2018



Bezoekadres:
Heidelberglaan 100
3584 CX UTRECHT

Postadres:
Postbus 85500
3508 GA UTRECHT

www.umcutrecht.nl
T. +31 (0)88 75 555 55