

Prof. dr. Bas Heijmans

# Zoeken op het snijvlak



Universiteit  
Leiden

Bij ons leer je de wereld kennen



# Zoeken op het snijvlak

Oratie uitgesproken door

prof. dr. Bas Heijmans

bij de aanvaarding van het ambt van  
hoogleraar met als leeropdracht Biomedische Datawetenschappen, in het bijzonder  
Populatie Epigenomica aan de Universiteit Leiden  
op vrijdag 22 april 2022.



Universiteit  
Leiden



## Zoeken op het snijvlak

Rede uitgesproken op 22 april 2022 door prof. dr. Bas Heijmans ter gelegenheid van de aanvaarding van het ambt van hoogleraar met als leeropdracht Biomedische Datawetenschappen, in het bijzonder Populatie Epigenomica.

*Mevrouw de Rector Magnificus, geachte leden van de Raad van Bestuur van het Leids Universitair Medisch Centrum, zeer gewaardeerde toehoorders,*

U bent allen een klomp van zo'n 37 biljoen cellen.<sup>1</sup> Ikzelf niet uitgezonderd. Nu ja, iets meer waarschijnlijk want ik ben langer dan de 1 meter 72 van de fictieve persoon waarvoor de schatting is gemaakt. Voor de niet-biologen: cellen zijn de kleinst levende bouwstenen van het lichaam. Best belangrijk dus.

In de biologie gaat het al snel om duizelingwekkende aantallen. 37 biljoen, dat zijn 37 duizend miljard cellen. Maar als u om u heen kijkt en de mensen in u opneemt, dan zal eerder iets anders opvallen. Het is onmiskenbaar dat we allemaal verdomd goed gelukt zijn voor een klomp cellen.

Mijn vakgebied is epigenetica en legt bloot hoe het kan dat wij niet zomaar een klomp cellen zijn, maar een optimaal op elkaar afgestemde combinatie van cellen, ieder met een eigen specialisme dat elkaar perfect aanvult. Bovendien bevindt epigenetica zich op het snijvlak van genen en omgeving. En dat is waar we moeten zoeken om te weten wie kwetsbaar is voor ziekte, te begrijpen hoe dat komt, en nieuwe wegen te vinden om er iets aan te doen.

### **Epigenetica instrueert het DNA**

Hoe werkt epigenetica? Daarvoor moet ik beginnen bij het begin. Toen bestond u nog maar uit één bevruchte eicel.

Daarin zat een kopie van het DNA van uw moeder en er was een kopie van het DNA van uw vader bijgekomen.

Deze ene cel is vervolgens gaan delen en delen totdat er een compleet mens ontstond bestaande uit die 37 biljoen cellen. En elke keer werd het DNA nauwkeurig gekopieerd zodat in al die cellen hetzelfde DNA terecht kwam. Zoals u weet is het DNA een soort dossier waarin veel persoonlijke eigenschappen vastgelegd zijn. Van aanleg voor voetbal tot een talenknobbel, van gevoeligheid voor een ziekte tot uiterlijke kenmerken. Bijvoorbeeld of u blond of donker haar heeft, veel of inmiddels minder haar.

Maar hoe komt het dat hoofdhaar alleen op het hoofd groeit en u niet omringd bent door tientallen pluizige haarballen? Dat komt doordat elke cel in het lichaam hele precieze instructies meekrijgt welk deel van het DNA wel en welk deel niet moet worden gebruikt. Die instructies, dat is wat epigenetica is.

Dit is hoe het werkt. Hier staat een model van het DNA. U weet misschien dat DNA is opgebouwd uit vier letters: A, T, G en C. In het echt bestaat uw DNA uit 3 miljard van deze letters achter elkaar. Dat is een streng van 2 meter in elke cel. Die letters zijn gegroepeerd in ongeveer 20 duizend genen. Zo liggen er genen in uw DNA die hoofdhaar kunnen laten groeien. Die genen zijn actief in de cellen in uw hoofd huid die de taak hebben daar haar te laten groeien. Alle andere cellen in uw lichaam hebben die genen ook, maar daar hebben epigenetische instructies ervoor gezorgd dat ze uitgeschakeld zijn.

Dat gaat vaak zo. Stel dat dit stukje DNA een gen is dat hoofdhaar kan laten groeien. In de cellen op uw hoofd is het gen vrij toegankelijk. Maar in andere cellen wordt het gen gemethyleerd. Oftewel: er wordt een klein molecuul vastgekoppeld aan de letter C in het DNA waar die voorafgaat

aan een G. Zie het als een soort wasknijpers. De methylmoleculen maken dat dit deel van het DNA niet meer afgelezen kan worden. Ze blokkeren het gen dat hoofdhaar laat groeien. Zo groeien er dus geen lange haren op allerlei onhandige plekken. Belangrijk is dat die epigenetische instructies blijvend zijn zodat elke cel onthoudt wat zijn taak is in het lichaam. En er later niet alsnog overal haar gaat groeien.

Dus methylatie regelt of genen aan- of uitstaan. Of preciezer: methylatie werkt als een moleculaire dimmer die afstelt in welke mate genen actief mogen zijn. En als die dimmer eenmaal is ingesteld, dan blijft die voor lange tijd zo staan. Anders gezegd: epigenetica zorgt ervoor dat één en dezelfde DNA sequentie op totaal verschillende manieren gebruikt kan worden, en dat het DNA die verschillen ook onthoudt.

#### **Epigenetische instructies zijn gevoelig voor de omgeving**

Maar als die epigenetische instructies zich kunnen aanpassen, kan het dan niet ook zo zijn dat ze kunnen reageren op invloeden uit de omgeving? En zo de in principe onveranderlijke volgorde van A's, C's, T's en G's van het DNA andere instructies kan geven afhankelijk van de omgeving?

Het antwoord lijkt 'ja' te zijn. Het zal velen onder u niet verbazen dat ik dat illustreer aan de hand van een opwindende wetenschappelijke reis die ik nu meer dan 15 jaar geleden ben begonnen met Bertie Lumey, hoogleraar aan Columbia University, en Elmar Tobi, die eerst als promovendus en later als postdoc een sleutelrol speelde in dit onderzoek. Het betreft ons epigenetische onderzoek bij mensen die de Hongerwinter hadden meegemaakt, toen ze nog in de buik van hun moeder zaten. Dus nog voor hun geboorte.

Het is Hongerwinteronderzoek dat heeft laten zien dat wat uw moeder at tijdens de zwangerschap, een leven lang kan doorwerken in uw gezondheid. En dat dit waarschijnlijk komt

door veranderingen in het epigenetische geheugen van het DNA.

De Hongerwinter was een catastrofale hongersnood in de laatste maanden van de Tweede Wereldoorlog. Eerst was er De Algemene Spoorwegstaking van september 1944, die transporten verstoorden. De bezettingsmacht van de Nazi's stelde als represaille een voedselboycot in. Daarbovenop begon eind december 1944 een periode van strenge vorst, die rivieren deed bevriezen en pas laat in januari eindigde: funest voor het voedseltransport en leidend tot nog meer ontberingen.

Dit alles veroorzaakte een hongersnood, die van november '44 tot de bevrijding in mei '45 zou duren. In de steden in het westen van het land raakten mensen aangewezen op karige rantsoenen. Soms niet meer dan twee boterhammen, twee aardappels, en een homp suikerbiet. Per dag. Er zijn in die maanden meer dan 20 duizend mensen aan honger bezweken.

Ook in deze tijd van gebrek waren er vrouwen zwanger. De kinderen die uit deze zwangerschappen ter wereld kwamen, hadden voor hun geboorte, in de baarmoeder, geleden aan ondervoeding. Zulke kinderen worden sinds de jaren zeventig van de vorige eeuw onderzocht. En wat blijkt: het gebrek aan voeding van de moeders tijdens de zwangerschap gaat samen met een gemiddeld slechtere gezondheid als volwassene. Als zestigjarige hebben ze vaker overgewicht en gezondheidsproblemen die daarmee samenhangen. Denkt u aan diabetes type 2 en meer ongezonde vetten in het bloed, zoals cholesterol, dan mensen die als ongeboren kind geen honger hebben geleden. Allemaal wijzend op problemen met hart- en bloedvaten.

Wij wilden weten hoe dat kon. Daarom zijn we bij zulke mensen de epigenetische afstelling van het DNA in kaart gaan brengen. Nu moet u weten dat het in het begin pionieren was.

Er was weinig bekend over epigenetica. Maar we hadden geluk: van één gen, dat betrokken was bij embryonale groei, wisten we dankzij eerder onderzoek al wel waar de relevante knijpers op het DNA zaten. Dat groei-gen heet *IGF2*.

Mensen die 60 jaar geleden, nog voor hun geboorte, de Hongerwinter hadden meegemaakt, waren een paar jaar terug naar het LUMC gekomen voor een medisch onderzoek en hadden toen ook een buisje bloed afgestaan. Uit de cellen in dat buisje bloed was het DNA geïsoleerd. En dat konden wij gebruiken om de methylatie van het groei-gen te meten. Ter vergelijking hadden ook hun broers en zussen die voor of na de Hongerwinter waren verwekt en geboren, een buisje bloed afgestaan. Zij hadden de Hongerwinter niet meegemaakt voor hun geboorte, maar wel bij dezelfde moeder in de buik gezeten. En wat bleek: veruit de meeste Hongerwinterkinderen hadden minder methyl-moleculen op het groei-gen dan hun eigen broers en zussen. Minder wasknijpers, en logischerwijs een actiever groei-gen.<sup>2</sup>

Inmiddels hebben we met geavanceerdere technieken de methylatie over het hele DNA in kaart gebracht.<sup>3,4</sup> Het waren steeds groei-genen waar we vooral methylatieverschillen zagen. Dat betekent twee dingen. Eén: we hebben die eerste keer een enorm gelukkige keuze gemaakt. Twee, en dat is interessanter, embryo's hebben tijdens de Hongerwinter blijkbaar de rem van hun groeigenen afgehaald. Dat was vermoedelijk nodig om, ondanks het voedseltekort, de ontwikkeling en groei door te laten gaan.

Een slim mechanisme, want zo konden de kinderen de Hongerwinter overleven. Maar: het DNA kon de Hongerwinter niet vergeten en de rem is van de groeigenen afgebleven. Met overactieve groeigenen tot gevolg. Zo is het opeens minder verwonderlijk dat deze Hongerwinterkinderen als volwassene vaker overgewicht kregen, ook al is de Hongerwinter dan al tientallen jaren geschiedenis.

Ik vind het nog altijd fascinerend om te beseffen dat de sporen van een grote historische gebeurtenis, die in ons nationaal geheugen gegrift staat, waar elk kind op de basisschool over leert, decennia later terug te vinden is op de kleinste moleculaire schaal, als meer of minder methyl-moleculen aan het DNA. Het is ook een bevinding met belangrijke implicaties: het zet de schijnwerper op de aller-vroegste ontwikkeling als periode waarin de omgeving een blijvende invloed kan hebben op onze gezondheid. In negatieve zin, zoals door de Hongerwinter, maar mogelijk ook in positieve zin, wat geweldige kansen biedt voor de preventie van hart- en vaatziekten en andere aandoeningen.

### **Hoe wetenschap werkt**

En toch laat het verhaal zoals ik dat nu heb verteld mij met een onbevredigd gevoel achter. Want ik heb u vooral het eindresultaat opgediend. En u vrijwel in het ongewisse gelaten over het proces dat tot dit resultaat heeft geleid, inclusief zijn beperkingen en onzekerheden.

Dat betekent dat u niet goed kunt beoordelen hoe sterk het bewijs is voor het resultaat, en mij op mijn woord moet geloven. Voor het vertrouwen in de wetenschap is het van belang om open en controleerbaar te zijn over de manier waarop onderzoekers aan waarheidsvinding doen. Net zoals een goede slager zijn klanten juist graag laat zien hoe hij worst maakt. Dat was altijd al zo, maar is misschien wel urgenter dan ooit in een tijd waarin feiten onder druk staan door 'alternatieve feiten', destructief complotdenken, en opzettelijk gezaaide verwarring om het zicht op feiten te verhullen.

Bovendien doet de gerichtheid op resultaten geen recht aan de manier waarop wetenschap werkt. Daarin speelt sceptis een centrale rol, dat wil zeggen de professionele twijfel die inherent is aan de wetenschappelijke methode. Een onderzoeker die goed zijn werk doet, legt de gebruikte methodes, de resultaten die daaruit volgen, en hun interpretatie continu onder een

vergrootglas: is het zeker dat ze kloppen en zijn er geen alternatieven die net zo goed overwogen moeten worden? Zo komen de beperkingen en onzekerheden aan het licht die onderzoekers aanzetten tot verbeteringen en vernieuwing. Juist dit proces is een belangrijke motor van wetenschappelijke vooruitgang.

8 Terug dus naar het Hongerwinteronderzoek. Eerst een tweetal sterke kanten. Onderzoek bij mensen kan hopeloos ingewikkeld zijn, omdat het vaak alleen mogelijk is om te kijken, te observeren. Stel dat je mensen die uit zichzelf extra vitamines slikken, vergelijkt met mensen die dat niet doen. En dan op zoek gaat naar verschillen in gezondheid tussen de twee groepen. Geheid dat je verschillen observeert. Niet doordat het slikken van vitamines de gezondheid beïnvloedt, maar omdat vitamineslikkers in veel opzichten anders zijn dan zij die dat niet doen. Bijvoorbeeld omdat ze minder vaak roken. Daarnaast kunnen er verborgen verschillen zijn in type werk, sociaaleconomische omstandigheden, voeding, en aandacht voor gezondheid. De redenen waarom mensen verschillen zijn te complex om in een paar factoren samen te vatten en te verdisconteren in de vergelijking tussen beide groepen.<sup>5</sup> Zulke vertekeningen kunnen gemakkelijk leiden tot verkeerde conclusies.

De kracht van het Hongerwinteronderzoek is dat zulke vertekening veel minder kans heeft. We vergelijken broers en zussen van wie één van de twee door externe oorzaken is blootgesteld aan ondervoeding als ongeboren kind. Maar afgezien van die blootstelling, zijn ze vooral vergelijkbaar: ze hebben zich ontwikkeld in dezelfde baarmoeder, zijn opgegroeid in hetzelfde gezin, en delen gemiddeld de helft van hun genetisch materiaal. Dat komt dicht bij het ideaal van klinisch onderzoek waarbij bijvoorbeeld de ene groep vitamines krijgt en de andere een placebo. Een experiment dat door zijn opzet vrijwel ongevoelig is voor vertekening en

waaruit is gebleken dat het slikken van extra vitamines geen gezondheidswinst oplevert.

Een tweede reden die de observatie dat Hongerwinterkinderen epigenetisch verschillen van controles geloofwaardig maakt, is dat we, voordat we ons onderzoek begonnen, een specifieke hypothese hadden geformuleerd. We voorspelden dat vooral mensen die nog maar een embryo waren toen ze de Hongerwinter meemaakten, zulke verschillen zouden laten zien. Want dat is juist de periode waarin cellen zich razendsnel delen om te groeien en elke cel zich moet gaan specialiseren. Dat vereist een massale activiteit van al die epigenetische processen die stukken DNA in cellen methyleren of juist methylatie weghalen.

Die voorspelling kwam uit. Als negatieve controle bekeken we ook mensen die alleen tijdens de laatste weken van de zwangerschap de Hongerwinter hadden meegemaakt. Bij hen vonden we geen verschillen. Door zorgvuldig te redeneren, is het niet 'altijd prijs', en dat maakt een resultaat betrouwbaarder.

Maar er blijft genoeg te wensen over en dat zit het trekken van definitieve conclusies in de weg.<sup>6</sup> Zo konden we de epigenetische verschillen alleen in kaart brengen op volwassen leeftijd, tientallen jaren na de Hongerwinter, toen de verschillen in gezondheid al waren ontstaan. We missen een beeld op verschillende momenten in de levensloop. We weten bijvoorbeeld niet zeker of de epigenetische veranderingen al aanwezig waren bij de geboorte, nog voordat de gezondheidsproblemen zich voordeden. Zulke beperkingen leiden ertoe dat we niet met zekerheid kunnen zeggen of de epigenetische verschillen die we gevonden hebben, zijn ontstaan in de baarmoeder als direct gevolg van ondervoeding, en vervolgens later in het leven de oorzaak zijn van de gezondheidsproblemen bij Hongerwinterkinderen.



Bovendien hebben we naar epigenetische verschillen moeten zoeken in bloedcellen. Begrijpelijk, want een bloedmonster is veilig af te nemen bij mensen. Maar ook beperkt. We willen het overgewicht van Hongerwinterkinderen begrijpen en de oorzaak daarvan ligt nu eenmaal niet in hun bloedcellen. We hadden maar wat graag de mogelijkheid gehad om vast te stellen of de epigenetische verschillen die we nu in bloedcellen vonden, ook aanwezig zijn in celtypen die zelf een directe rol spelen in het ontstaan van overgewicht, zoals vetcellen.

Deze beperkingen en onzekerheden doen niets af aan het belang van het Hongerwinteronderzoek. Het heeft ons voor het eerst op het spoor gezet van de invloed die de vroege omgeving kan hebben op de epigenetische afstelling van het DNA bij mensen. En we zijn nog lang niet uitgeleerd en zetten het onderzoek ook de komende jaren voort met een subsidie van de Amerikaanse National Institutes of Health.

Maar misschien kunt u zich voorstellen dat het begon te kriebelen. Is er een manier om die beperkingen en onzekerheden te omzeilen?

### **Bijzondere tweelingen**

Ik kwam uit bij een groep bijzondere tweelingen. Dat was dankzij Enrico Lopriore, hoogleraar neonatologie. Hij houdt zich als dokter en onderzoeker al jaren bezig met eeneiige tweelingen die samen één placenta delen tijdens de zwangerschap. Bij wel een derde van zulke zwangerschappen ontstaan complicaties. Als er intensieve zorg nodig is, dan komen de zwangere moeders vaak naar ons ziekenhuis, het LUMC, dat het landelijk verwijscentrum is voor gecompliceerde tweelingzwangerschappen.

Bij die complicaties speelt voedseltekort een grote rol. Dat zit zo. Om te groeien halen de tweelingen via de navelstreng voeding uit de placenta. Maar die placenta moeten ze nu dus delen met hun broertje of zusje, terwijl een placenta erop

gebouwd is om één kind te voeden. Het gaat dan ook vaak mis: de placenta raakt ongelijk verdeeld tussen de tweelingen met als gevolg dat één van de twee te weinig voeding krijgt. De gevolgen van dit voedseltekort zie je terug bij de geboorte: de ene baby is dan groter dan de ander. Dat kan een enorm verschil zijn. Ik heb een voorbeeld van een tweeling in mijn hoofd, die twee jaar terug bij 32 weken werd geboren. Eén van de jongetjes woog 2300 gram – dat is prima voor 32 weken. Maar zijn broertje woog nauwelijks 1200 gram. Het grote tweelingbroertje was dus wel bijna twee keer zo groot als het kleine.

En dat terwijl de tweelingen eigenlijk in alles hetzelfde waren: als eeneiige tweeling zijn ze genetisch identiek, deelden tegelijkertijd dezelfde baarmoeder, en ook hun familieomgeving was natuurlijk exact hetzelfde. Behalve dus het verschil in voeding.

Dankzij een subsidie die ik ontving van de Hartstichting, konden we in 2019 beginnen met een wereldwijd uniek onderzoek bij zulke tweelingen onder de naam Twinlife (<https://www.twinlifestudy.info>).<sup>7</sup> Sindsdien vragen we aan iedere aanstaande moeder en vader die in het LUMC onder behandeling zijn, om mee te doen aan het onderzoek. De teller staat al op 130 ouderparen en hun tweeling, 260 kindjes dus.

Het spannende is dat we de tweelingen al voor de geboorte kunnen volgen, wanneer hun groei en ontwikkeling met echo's in de gaten wordt gehouden. En als ze geboren worden, verzamelen we niet alleen bloed, zoals bij de Hongerwinterstudie, maar ook speciale mesenchymale stromale cellen uit de navelstreng. Daarmee kunnen we heel gedetailleerd onderzoek doen, onder andere omdat ze stamcelachtig zijn en zich in andere celtypen kunnen differentiëren. Zoals in vetcellen, die we hadden willen bestuderen in het Hongerwinteronderzoek. Maar het meest bijzondere is dus dat ze in alle opzichten hetzelfde zijn, behalve in hun toegang tot

voedingsstoffen tijdens de zwangerschap. Daarom verwachten we nog scherper dan bij de Hongerwinterkinderen te zien waar epigenetische verschillen ontstaan en hoe die de gezondheid beïnvloeden.

Een ander aspect waar ik erg enthousiast over ben, is dat Twinlife onderzoek zich bevindt op het snijvlak van een groeiend aantal disciplines: verloskunde, neonatologie, celbiologie, kindercardiologie, psychologie, endocrinologie, beeldvorming, statistiek en epigenetica. Zeker nu we de eerste wetenschappelijke artikelen aan het schrijven zijn, zie je hoe dit zich uitbetaalt in de kwaliteit van het proces. Kijkend vanuit verschillende expertises vullen we elkaar aan en houden we elkaar scherp, met betrouwbaardere en relevantere resultaten tot gevolg.

10 Kortom, ik ben optimistisch dat we straks in staat zullen zijn om kwetsbare tweelingen vroeg te herkennen en hen vervolgens optimale zorg te bieden om hun groei en ontwikkeling te ondersteunen. Niet minder verwachtingsvol ben ik over de kans dat we de biologische processen weten te achterhalen die ten grondslag liggen aan die kwetsbaarheid. Inzicht in deze fundamentele vraag is niet alleen van belang voor de ongeveer 1200 tweelingen die elk jaar worden geboren met een gedeelde placenta, maar voor alle kinderen die te maken kregen met ongunstige omstandigheden tijdens de zwangerschap.

### **Replicatie en triangulatie**

Goed, onzekerheid en beperkingen zijn onlosmakelijk verbonden met wetenschappelijk onderzoek. Dat gezegd hebbende: er is de afgelopen 10 jaar een duizelingwekkende vooruitgang geweest in de middelen waarmee een onderzoeker resultaten kan controleren op betrouwbaarheid. Dat gaat op twee manieren. We herhalen onze analyses. Dat noemen

we replicatie. En we gebruiken verschillende methodes om dezelfde vraag te onderzoeken. Dat heet triangulatie.

Replicatie en triangulatie pas ik toe in mijn onderzoek naar het ontstaan van atherosclerose, aderverkalking, dat ik samendoe met cardioloog Wouter Jukema binnen een nationaal onderzoeksconsortium. Wij willen ontrafelen hoe immuuncellen in het bloed worden beïnvloed door de vetten die daar ook aanwezig zijn. Dat is een belangrijke vraag in hart- en vaatziekten-onderzoek, omdat het samenspel tussen die vetten, denk aan cholesterol en triglyceriden, en het immuunsysteem aan de basis ligt van het ontstaan van atherosclerose.

Het beantwoorden van deze vraag begon voor ons met het analyseren van een grote hoeveelheid gegevens van duizenden mensen. We wilden weten of mensen met meer vetten in hun bloed anders functionerende immuuncellen hadden dan mensen met minder vetten. Dat lazen we af aan verschillen in, uiteraard, epigenetische afstelling van het DNA en ook de activiteit van genen in het DNA. Deze analyse deden we niet alleen in ons eigen Leidse onderzoek, zoals je dat een jaar of tien geleden gedaan zou hebben. Nee, we konden in één keer de gegevens van zes onderzoeken samen analyseren, gebruik makend van gegevens die gratis toegankelijk waren gemaakt voor iedere onderzoeker. Al die gegevens waren beschikbaar gekomen dankzij de nauwe samenwerking van zes Nederlandse populatiestudies in het BBMRI BIOS Consortium (<https://www.bbMRI.nl/acquisition-use-analyze/bios>), dat ik eerder had opgezet samen met collega's van het ErasmusMC, de Vrije Universiteit Amsterdam, en het UMCG.

Zo konden we nauwkeurig aanwijzen waar immuuncellen verschillen in hun epigenetische afstelling<sup>8</sup> en gen-activiteit, afhankelijk van de hoeveelheid bloedvetten. Want de verschillen die we vonden, kwamen consistent terug in elk

van de zes onderzoeken en waren statistisch boven iedere twijfel verheven. Voor de liefhebber: de p-waardes waren niet ongeveer nul komma nul vijf, maar al snel kleiner dan nul komma negen nullen en dan pas een vijf.

Maar als je meerdere keren hetzelfde doet, kun je ook onbedoeld meerdere keren dezelfde fout maken. Daarom is het belangrijk om ook andere methoden toe te passen. Dat kan door genetica in de analyse te betrekken. Iedereen is genetisch anders en uit eerder onderzoek weten we welke van de genetische verschillen tussen mensen een klein, maar meetbaar effect hebben op de hoeveelheid vetten in het bloed.

Een experiment van de natuur dat ons op een presenteerblaadje wordt aangereikt. Mensen hebben willekeurig de genetische varianten gekregen die hen meer of minder bloedvetten geven. En omdat iemands genetische opmaak niet verandert onder invloed van leefstijl of welke andere omgevingsfactor dan ook, heeft vertekening nauwelijks kans. Dit soort analyses, met een technische term Mendeliaanse randomisatie, worden dan ook wel vergeleken met gerandomiseerd medicijnenonderzoek, de gouden standaard in gezondheidsonderzoek. Dat is iets te optimistisch, maar illustreert wel de verwachtingen.

We kunnen zo nagaan of mensen die door hun genetische opmaak meer vet in hun bloed hebben, dezelfde verschillen in immuuncellen laten zien als die we eerder met onze andere aanpak vonden, die gebaseerd was op de hoeveelheid gemeten bloedvetten. En als bonus vertelt deze analyse ook wat de richting van het effect is: die moet wel gaan van genetische verschillen, naar meer bloedvetten, naar veranderde immuuncellen. Andersom kan niet, want je DNA is onveranderlijk.

Deze tweede analyse gebaseerd op genetica, bevestigde een groot deel van de bevindingen uit de eerste analyse, die een stuk gevoeliger is, maar waarin vertekening nog een rol kon spelen. Samengevoegd lieten de analyses zien dat het vooral triglyceriden zijn die de epigenetische opmaak en gen-activiteit van immuuncellen veranderen. En wel op een manier de wijzen op een andere energiehuishouding en ontstekingsactiviteit van de cellen.

Om het proces van triangulatie compleet te maken, moeten we weg achter de computer en het laboratorium in om experimenten te doen. Een compleet andere aanpak die het bovendien mogelijk maakt om niet alleen de inwendige moleculaire machinerie van de cel te bestuderen, maar ook het gedrag. Deze experimenten zijn nu volop aan de gang. We stellen daarbij T-cellen bloot aan verschillende vetzuren, de actieve component van triglyceriden. Zo toetsen we onze hypothese dat vetten in het bloed de T-cel aanzetten tot een over-geactiveerde ontstekingsreactie.<sup>9</sup> Dat is belangrijk omdat T-cellen de meest voorkomende immuuncellen zijn in de atherosclerotische plaque, maar we slecht begrijpen wat ze daar doen. Als we daar verandering in weten te brengen, dan geeft dat zicht op nieuwe manieren om hart- en vaatziekten te bestrijden. Bijvoorbeeld via het dieet, een omgevingsfactor waarvan we momenteel in een Europese samenwerking onderzoeken wat de precieze effecten zijn op de epigenetische afstelling. Of via de toepassing van specifieke vetzuren.

De crux van replicatie en triangulatie is, dat je als onderzoeker steeds vanuit een andere hoek licht werpt op de onderzoeksvraag. De plek waar de lichtbundels elkaar snijden, dat is waar resultaten betrouwbaar zijn en het meeste inzicht te vinden is.

Het is ook de aanpak die ik wil inzetten om de rol van epigenetica in het verouderingsproces verder op te helderen.

Want verlies van epigenetische controle is een elementair kenmerk van verouderende cellen. Daarnaast heeft mijn groep eerder dit jaar laten zien dat epigenetica toegepast kan worden als merker om de veroudering van het immuunsysteem te volgen op het niveau van het individu.<sup>10</sup> Dit proces, immunosenescentie genoemd, is bepalend voor iemands weerstand tegen virusinfecties en de effectiviteit van vaccinaties. Zulk onderzoek kan ons helpen om weerbaarder te zijn bij een volgende pandemie.

### **Multidisciplinaire samenwerking**

Ik hoop u er inmiddels van overtuigd te hebben, dat de moderne manier van waarheidsvinding in de wetenschap gestoeld is op samenwerking tussen onderzoekers vanuit verschillende disciplines. Alleen al voor de laboratoriumexperimenten met T-cellen werken we binnen het LUMC samen met vier andere afdelingen en drie onderzoeksfaciliteiten. En daar komen nauwe contacten met de Universiteit en het Amsterdam UMC, locatie AMC, bij. Maar hoe komt een samenwerking tot stand?

Velen van u zullen een RNA-vaccin tegen COVID hebben gehad. De ontwikkeling van RNA-vaccins is zonder meer een van de belangrijkste medische doorbraken van de afgelopen jaren. En die doorbraak hebben we te danken aan... een kopieerapparaat. U moet weten dat je als onderzoeker in de jaren negentig elk wetenschappelijk artikel dat je wilde lezen, zelf kopieerde uit het tijdschrift waar het in gepubliceerd was. Zo ging dat ook met Katalin Karikó en Drew Weissman. Ze ontmoetten elkaar bij een kopieerapparaat ergens in de gangen van de Universiteit van Pennsylvania. De één stond te kopiëren, de ander moest wachten. Ze kenden elkaar niet en raakten aan de praat. Zij bleek een RNA-bioloog en hij een immunoloog. Ze besloten ter plekke om samen te gaan werken. En de rest is geschiedenis.

Een romantische wetenschappelijke anekdote. Maar ook gekmakend: hoeveel doorbraken hebben we niet gemist doordat onderzoekers elkaar niet zijn tegengekomen tijdens het kopiëren? En hoe moet het nu, nu de rol van het kopieerapparaat goeddeels is uitgespeeld en iedereen elk artikel met één druk op de knop op het scherm van zijn computer krijgt?

Onderzoeksinstituten kunnen veel effectiever opereren als ze minder afhankelijk zijn van toeval bij het ontstaan van wetenschappelijke samenwerking. Dat is hard nodig ook: samenwerking over disciplines is een voorwaarde om de grote vragen te beantwoorden waar de wetenschap voor staat.

Binnen het LUMC proberen we dat te bewerkstelligen met onderzoeksthema's, die dwars door alle afdelingen, onderzoekers met elkaar verbinden. Een van die thema's is Medical Genomics. Daarin hebben Sylvie Noordermeer, Gijs Santen en ikzelf als wetenschappelijk coördinator tot doel een inspirerende gemeenschap te creëren voor iedereen die binnen het LUMC, gezondheid en ziekte onderzoekt vanuit het genoom.

Nu, ik heb niet elke dag de kans om een flinke groep LUMC-onderzoekers iets te vragen over deze onderzoeksthema's. Daarom wil ik u graag drie vragen stellen. Ik beloof u niet in verlegenheid te brengen tegenover onze Decaan.

1. Wie van u doet onderzoek in het LUMC? Mag ik alstublieft uw handen zien?
2. En wie heeft zichzelf aangemeld als lid van een thema? Dat kan Medical Genomics zijn of een van de negen andere thema's. Hou uw hand alstublieft omhoog als dat het geval is. Zo, niet, laat dan uw hand zakken.
3. En, tot slot, wie van u verwacht dat uw onderzoek concreet profijt zal gaan hebben van de thema's, of heeft er al profijt van gehad? Dus hou alstublieft uw hand omhoog als u profijt verwacht of hebt gehad.

Ja, sceptisch zijn is een van de basisvereisten van een onderzoeker. En dat beperkt zich dan natuurlijk niet tot het eigen onderzoek.

Thema's zullen hun bestaansrecht moeten verdienen door merkbare praktische voordelen te bieden zonder dat het onderzoekers meer tijd kost. Want die hebben ze al nauwelijks.

Bijvoorbeeld door onderzoekers minder afhankelijk te maken van toevallige ontmoetingen bij een kopieerapparaat. Vanuit Medical Genomics proberen wij dat te doen met het opzetten van een laagdrempelig digitaal forum voor alle LUMC-onderzoekers, dat aansluit bij de manier waarop onderzoekers nu werken: ResearchQ&A. Daar kunnen onderzoekers 24 uur per dag, 7 dagen per week met een druk op de knop collega's vinden die ze nog niet kennen, maar wel expertise hebben waar ze om zitten te springen. Een forum zoals u dat misschien al wel kent van de keren dat u op zoek ging naar een oplossing voor de kuren van uw mobiele telefoon, een probleem met een laboratoriumprotocol, of vragen over een programma voor data-analyse. Het forum draait inmiddels en onderzoekers kunnen simpelweg inloggen met hun LUMC-account – dankzij de technische inzet van het directoraat Informatie Technologie & Digitale Innovatie en de Sequence Analysis Support Core. We zoeken nu beta-testers zodat we de toepassing zo snel mogelijk LUMC-breed beschikbaar kunnen maken: voor iedere onderzoeker die op zoek is naar expertise, voor ieder onderzoeksthema dat contact tussen haar leden wil bevorderen, en voor iedere onderzoeksfaciliteit die haar gebruikers optimaal wil bedienen.

### **De volgende generatie**

Tegen het einde van mijn rede richt ik graag het woord tot de volgende generatie, de studenten. Wat ik jullie als docent hoop mee te geven is dat samenwerken met onderzoekers met een andere discipline goed is, maar zelf multidisciplinair worden beter. Biomedische wetenschappers kunnen altijd al heel goed

overweg met een pipet. Daar moet een toetsenbord bijkomen. Als je beide kunt, dan staan werkgevers voor je in de rij en ben je er klaar voor dat onderzoek steeds meer gebaseerd zal zijn op de analyse van grootschalige data. En dat wordt tijd ook. Wisten jullie bijvoorbeeld dat tot voor kort negentig procent van het gen-onderzoek gewijd was aan maar twee duizend van de ongeveer twintig duizend menselijke genen?<sup>11</sup> Wetenschappelijk kluitjesvoetbal. Er liggen ongetwijfeld doorbraken voor het oprapen. Die kunnen jullie bereiken door fantastische nieuwe laboratoriumtechnieken te combineren met geavanceerde datawetenschap om zo de functie van alle genen tegelijk, en in samenhang, te bestuderen in plaats van één-voor-één. Het goede nieuws is dat het curriculum van Biomedische Wetenschappen steeds meer mogelijkheden biedt om opgeleid te worden tot zo'n multidisciplinaire geest.

Voor geneeskundestudenten onder jullie is begrip van datawetenschappen niet minder belangrijk. Behandelingen zullen naar verwachting steeds vaker behandelingen op maat zijn. Oftewel: toegesneden op eigenschappen van de individuele patiënt op basis van grootschalige medische, moleculaire, en beeldvormingsdata. Data overspoelen de spreekkamer. Begrip van data zal straks een voorwaarde zijn om samen met de patiënt de juiste medische beslissingen te nemen.

### **Dankwoord**

Ik wil graag eindigen met enkele woorden van dank.

Het College van Bestuur van de Universiteit Leiden en de Raad van Bestuur van het LUMC dank ik voor het in mij gestelde vertrouwen. Ook al die deelnemers aan de populatiestudies, die de basis vormen van mijn onderzoek, ben ik zeer erkentelijk voor hun onmisbare bijdrage.

Ik ben schatplichtig aan veel collega's, velen ook hier aanwezig, en de meeste van hen heb ik niet kunnen noemen. Denk aan

Rudi Westendorp, mijn promotor nu lang geleden. Of Dorret Boomsma, oprichtster van het Nederlands Tweelingen Register bij de VU, bevlogen en ruimhartig in wetenschappelijke samenwerking. Als ik u niet genoemd hebben: u bent in goed gezelschap.

Erik van Zwet, jij staat steeds garant voor een solide statistisch fundament van mijn onderzoek. Bovendien leiden inspirerende gesprekken met jou niet zelden tot het verder aanscherpen van hypothesen. Je bent daarmee een exponent van de afdeling Biomedische Datawetenschappen onder leiding van Ewout Steyerberg. Het is een afdeling waar ik met mijn onderzoeksgroep perfect op mijn plaats ben.

Collega's binnen de sectie Moleculaire Epidemiologie van de afdeling: het is een groot genoegen om met jullie samen te werken, en plezier te maken.

14

Eline Slagboom, we gaan al heel lang samen als biologen in datawetenschapsland. Je scherpe strategische blik, motiverende woorden, en plezier in en om onderzoek zijn bepalend geweest voor mijn ontwikkeling. Veel dank.

Elmar, Dennis, Rudolf, Eka, Anika, Roderick, Maarten, René, Ramona, Koen, Julia, Nathalie, Paul, Sophie, Pia, Thomas, Lucy, Laura, Tom, Yunfeng, en Jazmin: samen met jullie puzzelen op oplossingen voor onderzoeksvragen, in het verleden of het heden, is zonder twijfel het leukste onderdeel van mijn baan. En blijf vooral tegengas geven in onze wetenschappelijke discussies – daar drijft de wetenschap op.

Lieve ouders, Gerjan en Petra, van jullie heb ik meegekregen te vertrouwen op eigen kunnen en wat de waarde is van een goede discussie. Daar heb ik als onderzoeker elke dag profijt van. Dank voor jullie niet aflatende liefde en steun.

Lieve Diana, lieve Tessel, Karlijn en Philip, ik hou van jullie en kijk uit naar onze verdere avonturen. En ben benieuwd naar jullie tips en tops.

Iedereen hier aanwezig: het is een voorrecht om hier te staan en jullie te mogen toespreken.<sup>12</sup>

*Ik heb gezegd.*

## Referenties

1. Bianconi E, Piovesan A, Facchin F, Beraudi A, Casadei R, Frabetti F, Vitale L, Pelleri MC, Tassani S, Piva F, Perez-Amodio S, Strippoli P, Canaider S. An estimation of the number of cells in the human body. *Ann Hum Biol.* 2013;40:463-71.
2. Heijmans BT, Tobi EW, Stein AD, Putter H, Blauw GJ, Susser ES, Slagboom PE, Lumey LH. Persistent epigenetic differences associated with prenatal exposure to famine in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008;105:17046-9.
3. Tobi EW, Goeman JJ, Monajemi R, Gu H, Putter H, Zhang Y, Slieker RC, Stok AP, Thijssen PE, Müller F, van Zwet EW, Bock C, Meissner A, Lumey LH, Eline Slagboom P, Heijmans BT. DNA methylation signatures link prenatal famine exposure to growth and metabolism. *Nature Commun.* 2014;5:5592.
4. Tobi EW, Slieker RC, Luijk R, Dekkers KF, Stein AD, Xu KM; Biobank-based Integrative Omics Studies Consortium, Slagboom PE, van Zwet EW, Lumey LH, Heijmans BT. DNA methylation as a mediator of the association between prenatal adversity and risk factors for metabolic disease in adulthood. *Science Adv.* 2018;4:eaao4364.
5. Davey Smith G, Ebrahim S. Epidemiology--is it time to call it a day? *Int J Epidemiol.* 2001;30:1-11.
6. Mill J, Heijmans BT. From promises to practical strategies in epigenetic epidemiology. *Nat Rev Genet.* 2013;14(8):585-94.
7. Groene SG, Todtenhaupt P, van Zwet EW, van Pel M, Berkhout RJM, Haak MC, Roest AAW, Lopriore E, van Klink JMM, Heijmans BT. Twinlife: The Twin Longitudinal Investigation of FETal Discordance. *Twin Res Hum Genet.* 2019;22:617-622.
8. Dekkers KF, van Ijzerman M, Slieker RC, Moed MH, Bonder MJ, van Galen M, Mei H, Zhernakova DV, van den Berg LH, Deelen J, van Dongen J, van Heemst D, Hofman A, Hottenga JJ, van der Kallen CJ, Schalkwijk CG, Stehouwer CD, Tigchelaar EF, Uitterlinden AG, Willemsen G, Zhernakova A, Franke L, 't Hoen PA, Jansen R, van Meurs J, Boomsma DI, van Duijn CM, van Greevenbroek MM, Veldink JH, Wijmenga C, BIOS Consortium, van Zwet EW, Slagboom PE, Jukema JW, Heijmans BT. Blood lipids influence DNA methylation in circulating cells. *Genome Biol.* 2016;17:138.
9. Reilly NA, Lutgens E, Kuiper J, Heijmans BT\*, Jukema JW\*. Effects of fatty acids on T cell function: role in atherosclerosis. *Nat Rev Cardiol.* 2021;18:824-837.
10. Jonkman TH, Dekkers KF, Slieker RC, Grant CD, Ikram MA, van Greevenbroek MMJ, Franke L, Veldink JH, Boomsma DI, Slagboom PE, BIOS Consortium, Heijmans BT. Functional genomics analysis identifies T and NK cell activation as a driver of epigenetic clock progression. *Genome Biol.* 2022;23:24.
11. Stoeger T, Gerlach M, Morimoto RI, Nunes Amaral LA. Large-scale investigation of the reasons why potentially important genes are ignored. *PLoS Biol.* 2018;16:e2006643.
12. Goeman JJ. De zoekende onderzoeker. Oratie Universiteit Leiden, 2017



PROF. DR. BAS HEIJMANS

Bas Heijmans (1972) is op 1 mei 2020 benoemd tot hoogleraar Biomedische Datawetenschappen en richt zich specifiek op Populatie Epigenomica. Hij is gegrepen door de vraag hoe de regulatie van ons DNA kan veranderen door de omgeving en genetische aanleg, en hoe dit proces onze gezondheid blijvend kan beïnvloeden. Als wetenschappelijk coördinator van het LUMC-brede onderzoeksthema Medical Genomics is hij lid van de Research Council. Ook is Heijmans door de Nederlandse Hartstichting benoemd tot Established Investigator.



Universiteit  
Leiden